

Il Dott. Gaetano Bompiani, per rispetto, vuole, un'aggiunta
Gaetano Bompiani

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO SOTTI

1.135 x 11

Dott. GAETANO BOMPIANI
Assistente

SUL SIGNIFICATO FISIO-PATOLOGICO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA NELLE ARTERIE

A. 652

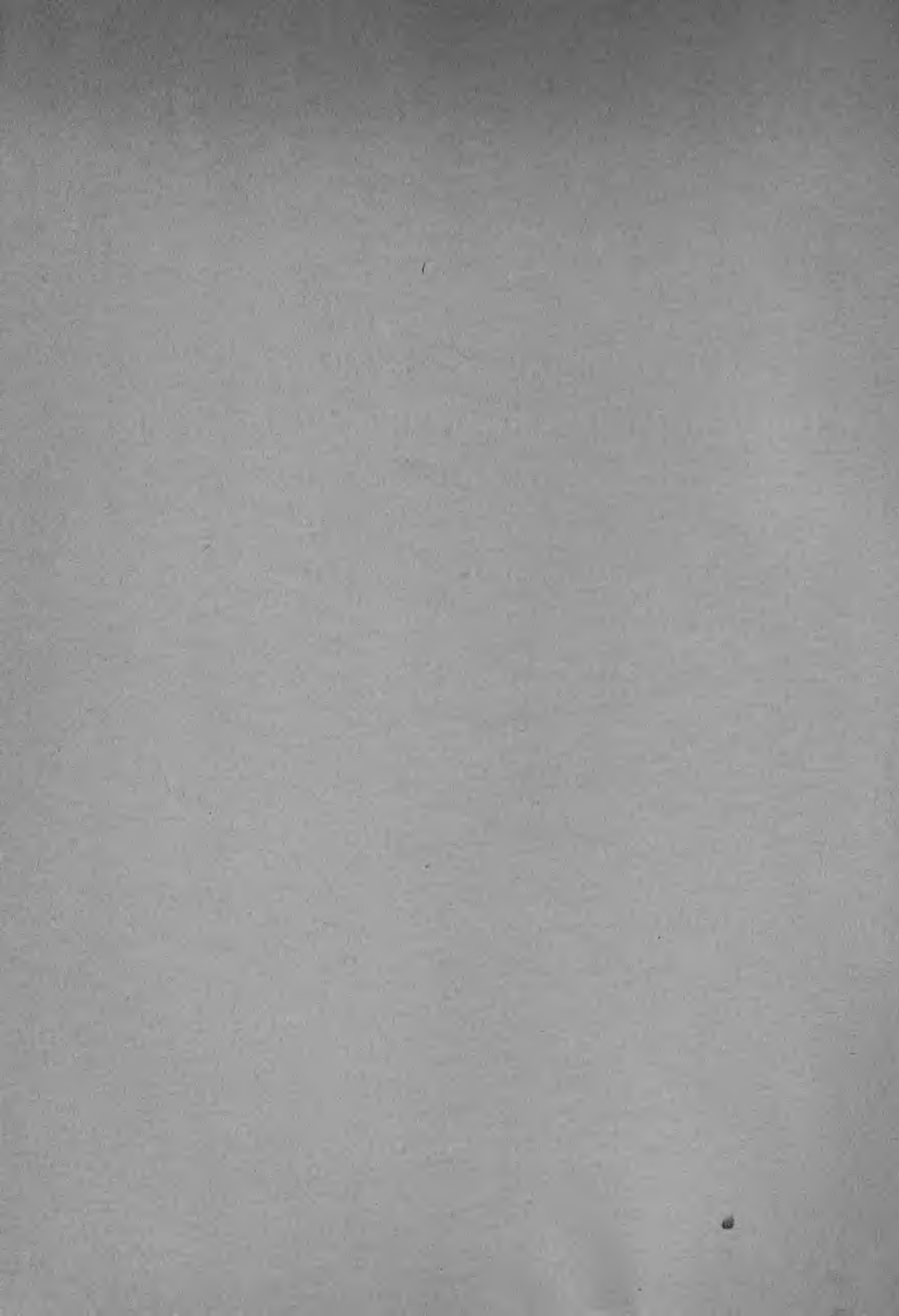
RASSEGNA CRITICA E RICERCHE SPERIMENTALI

NOTA I.

DEL COMPORTAMENTO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA
NELLE PARETI ARTERIOSE IN CONDIZIONI DI LEGATURA DEL VASO

*Estratto dall'«Archivio Italiano di Anatomia e Istologia Patologica»
Volume V - Fasc. IV - 1934*

ROCCA S. CASCIANO
STABILIMENTO TIPOGRAFICO L. CAPPELLI



ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO SOTTI

Dott. GAETANO BOMPIANI
Assistente

SUL SIGNIFICATO FISIO-PATOLOGICO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA NELLE ARTERIE

RASSEGNA CRITICA E RICERCHE SPERIMENTALI

NOTA I.

DEL COMPORTAMENTO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA
NELLE PARETI ARTERIOSE IN CONDIZIONI DI LEGATURA DEL VASO

*Estratto dall'«Archivio Italiano di Anatomia e Istologia Patologica»
Volume V - Fasc. IV - 1934*

ROCCA S. CASCIANO
STABILIMENTO TIPOGRAFICO L. CAPPELLI

SOMMARIO

RASSEGNA CRITICA:

I. - Condizioni normali

- a) Caratteri del tessuto mucoide
- aa) Caratteri morfologici
- bb) Proprietà tintoriali
- cc) Proprietà chimiche e composizione chimica del tessuto cromotropo
- b) Distribuzione della sostanza cromotropa nei vasi
- c) Variazioni quantitative della S. C. secondo l'età
- d) Accrescimento del tessuto mucoide
- e) Tessuto mucoide in altre sedi che le pareti vasali
- f) Significato del tessuto mucoide

II. - Condizioni patologiche

- a) Ipoplasie arteriose
- b) Stati infettivi acuti e cronici
- c) Periarterite nodosa
- d) Sifilide delle arterie
- e) Ectasia senile dell'aorta
- f) Arteriosclerosi
- g) « Mesonecrosi idiopatica » dell'aorta

III. - Condizioni sperimentali

RICERCHE SPERIMENTALI:

Premessa

Protocolli delle esperienze

Risultati degli esperimenti

Rilievi e considerazioni epicritiche

Conclusioni generali

SUL SIGNIFICATO FISIO-PATOLOGICO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA NELLE ARTERIE

RASSEGNA CRITICA E RICERCHE SPERIMENTALI

NOTA I.

DEL COMPORTAMENTO DELLA SOSTANZA CROMOTROPA NELLE PARETI ARTERIOSE IN CONDIZIONI DI LEGATURA DEL VASO

Dott. GAETANO BOMPIANI

Assistente

Le presenti ricerche hanno avuto per oggetto lo studio del comportamento della « sostanza interstiziale cromotropa » delle arterie in alcune condizioni sperimentali. Fanno però parte di un piano di lavoro e di un tema di ordine generale che si propone di investigare il problema della sostanza cromotropa anche in altre e più complesse e varie modalità di sperimentazione, e di studiarlo nell'uomo, e comparativamente in alcuni animali, in determinate condizioni patologiche e fisio-patologiche. Il materiale in riferimento agli ulteriori sviluppi della ricerca venne in gran parte già raccolto ed esaminato e sarà argomento di note successive.

Qui verrà riferito soltanto di alcune osservazioni fatte in seguito a legatura di arterie di medio calibro del cane, quali la carotide e la femorale, la renale e la splenica; le prime due legate nella continuità, le seconde legate con contemporanea asportazione del viscere relativo.

Dalla lettura di numerosi lavori e dalle ricerche fino ad ora eseguite ho ricavato il convincimento che ancora un largo campo di interessanti osservazioni è offerto al patologo ed in generale al biologo. L'interesse per le stesse deriva anche dal fatto che è abbastanza recente — per quanto già di una ventina d'anni — l'osservazione di una particolare specie di connettivo, caratterizzato, tra l'altro, per la colorazione metacromatica che assume con alcuni colori di anilina, quale costituente normale della parete dei vasi sanguigni; e dal fatto che non è ancora noto sufficientemente in quale misura questo speciale connettivo si riscontri nelle varie arterie e vene dell'uomo e degli animali, e in qual rapporto con le varie età della vita. È ovvio che tale estesa conoscenza preliminare sarà assai vantaggiosa alla interpretazione delle osservazioni che, in riferimento alle condizioni di tale speciale connettivo delle pareti vasali, si faranno in stati patologici o indotti sperimentalmente dell'uomo e degli animali.

Da un punto di vista generale vien fatto di pensare come errino coloro che credono esaurito il compito dell'indagine anche puramente morfologica.

Sembrano scritte anche al nostro proposito le frasi con le quali il LUBARSCH dettava la introduzione al volume 250 dell'*Archivio di Virchow*, e cioè che « proprio quando ci si sforza di porre la ricerca sopra un piano *biologico* o *funzionale* ci si accorge ad ogni angolo che i fondamenti morfologici non sono ancora sufficienti, e talora sono ancora da procurarsi del tutto ». E ancora: « Fondamento indispensabile per la patologia è la esatta conoscenza delle condizioni *normali*. Ed esse non sono sempre sufficientemente stabilite ».

Così accade della sostanza cromotropa dei vasi sanguigni. Si può usare tale denominazione per la « sostanza intermedia » delle pareti vasali, secondo la proposta di SSOLOWJEW, tenendo conto della proprietà tintoriale che la differenzia da altre specie di connettivi (e sostanze fondamentali), in quanto che, colorata con la soluzione di bleu di metilene policromo di Unna, si colora metacromaticamente in rosso violaceo; e analogamente con il cresilviolletto, con la tionina e con altre sostanze affini del trifenilmetano, delle tiazine e delle oxazine (VANZETTI, *La arteriosclerosi*, 1928, pag. 45).

EHRLICH ha chiamato « *cromotrope* » le sostanze che con determinati colori basici di anilina danno metacromasia; e « metacromatiche » le sostanze coloranti che determinano tale metacromasia.

La presenza di sostanza basofila, che si colorava metacromaticamente con alcuni colori basici di anilina nella parete dell'aorta, era stata rilevata nella letteratura anatomo-patologica, al riguardo delle alterazioni che, nell'intima e nella media, precedono o si accompagnano alle alterazioni arteriosclerotiche.

Basti citare, fra noi, gli studi di MORIANI e di D'ANTONA i quali descrissero aree metacromatiche in ispecie negli ispessimenti arteriosclerotici dell'intima, rilevando la analogia, ma non la completa identità di reazione di tali aree con la reazione del muco; onde ritenendo che si trattasse di una particolare degenerazione del tessuto collagene la indicarono come *degenerazione mucoides*.

Il D'ANTONA — al quale si deve un lavoro fondamentale sulla struttura delle pareti dell'aorta e sulle sue alterazioni nella sifilide e nell'arteriosclerosi (1913) — si riferisce già, anche alle ricerche di BIJÖRLING pubblicate precedentemente (1911), per osservare che non può associarsi a questo Autore nel ritenere le chiazze metacromatiche intimali come una nuova « forma di tessuto » detto da BIJÖRLING « mucoides », ritenendole egli, invece, di natura degenerativa e soggiunge: « sarebbe lo stesso che voler assegnare al tessuto grasso il tessuto degenerato in grasso dell'ispessimento aterosclerotico ».

Vedremo però come le ricerche successive tendano invece, a far ritenere che queste aree siano proprio espressione di un aumento del tessuto cromotropo, nell'intima, e nella media, che si verificherebbe nell'arteriosclerosi e nella sifilide, parallelamente all'aumento del connettivo di dette tuniche va-

scolari, in tali stati morbosi; e, come, il tessuto cromotropo della parete vasale abbia particolare affinità per il grasso e per la calce: così che la degenerazione grassa e la calcificazione, nell'arteriosclerosi, si inizierebbero appunto nella compagine del tessuto cromotropo.

È notevole intanto — come ricorda nel suo lavoro lo stesso D'ANTONA — che il TORHORST (1904) avesse fatto il rilievo di zone di metacromasia rosastre in preparati colorati col bleu di metilene policromo, nella *media* dell'arteria polmonare « anche allo stato normale » (scrive il D'ANTONA), e, « in preparati del tronco della polmonare da designarsi come normali » (si esprime propriamente il TORHORST).

L'A. li ritiene « i primi segni del processo degenerativo », ma afferma che « le alterazioni della media siano da tenere nettamente distinte da quelle dell'intima », perchè tali alterazioni della media si trovano distribuite con la massima irregolarità e *del tutto indipendenti* da qualsiasi sviluppo dello strato connettivale dell'intima.

La descrizione che di tal reperto dà il TORHORST, e per essere la prima in ordine di tempo, e per la sua precisione, mi sembra che meriti di essere riportata per intero. Egli scrive: « nei preparati colorati con l'ematossilina si nota una evidente colorazione bleu chiara dei campi situati tra le lamelle elastiche principali riempiti dalle fibre muscolari e dal connettivo che le circonda, come territori che si potrebbero designare « campi di cellule muscolari o campi connettivo-muscolari ».

« Questa colorazione bluastra si fa manifesta, anche se con minore evidenza, nei preparati col van Gieson. In questi poi — come pure con la colorazione combinata fibre elastiche-van Gieson — si può dimostrare che nel territorio delle macchie bluastre si è verificato una specie di rilassamento delle fibre connettivali collagene e una deposizione, tra di esse, di masse coagulate filamentose-granulari, che si colorano del pari in bluastro.

« Si tratta dunque di una particolare alterazione della *sostanza fondamentale* che tiene insieme le fibre connettivali e queste cementa da un lato con le cellule muscolari e dall'altro con le fibre elastiche. La contemporanea colorazione in rosso di questi tratti, nei preparati colorati con il bleu di metilene policromo, secondo UNNA, rende verosimile che qui si tratti di una degenerazione mucinosimile; le cellule muscolari sono completamente *intatte*, le fibre elastiche appaiono *inalterate*. Questa degenerazione compare a *strati*, interessa ora più i sistemi di lamelle interne, ora più gli esterni, ora è limitata a un piccolo, ora a un grande segmento della circonferenza del vaso ».

A me pare che la descrizione — indipendentemente dalla interpretazione degenerativa (però in vaso integro!) datane dall'A. — corrisponda esattamente alla disposizione e alla distribuzione della sostanza cromotropa quale oggi ammettiamo ritrovarsi come reperto normale costituente della parete vasale.

Numerosi altri AA., poi, ebbero a rilevare — insieme al rapporto con la deposizione di grassi, di lipoidi e di calce nella sostanza interstiziale delle pareti arteriose nel processo di arteriosclerosi — anche le alterazioni della

stessa sostanza interstiziale delle arterie consistenti nella comparsa di masse basofile, colorantesi metacromaticamente nell'intima e nella media, e in un «rilassamento» del connettivo; alterazioni che o precederebbero o si accompagnerebbero al processo di deposizione di grasso nell'arteriosclerosi.

La interpretazione che fu data di tali alterazioni è stata diversa (come enumera il SSOLOWJEW): e cioè per gli uni esse sono il risultato di una degenerazione mucosa o mucosimile o ialina (TORHORST, SALTYKOW, STUMPF, STEINBISS); per altri il risultato di un rigonfiamento della sostanza interstiziale da parte di plasma sanguigno spremutovi dentro o di plasma normalmente circolante, ma in istasi (RIBBERT, ASCHOFF, ANITSCHKOW); per altri (HUECK) l'espressione di una «disorganizzazione» della sostanza interstiziale, disorganizzazione fisica e chimica, per le quali la sostanza fondamentale assumerebbe aspetti morfologici e proprietà tintoriali differenti dalle normali, e colpirebbe oltre che la sostanza fondamentale collagena, anche quella del tessuto elastico «determinandovi le alterazioni note sotto il nome di slaminamento, disintegrazione granulare, decomposizione fibrillare, ecc.» (VANZETTI, *loc. cit.*).

A questo punto erano le interpretazioni dei reperti di metacromasia osservati nelle pareti vasali, quando BIJÖRLING nel 1911 descrisse come proprietà caratteristica della «sostanza intermedia» delle pareti arteriose in *condizioni normali* quella di colorarsi metacromaticamente, e la ritenne dovuta al ricco contenuto di essa in «muccidi».

Tale sostanza fu descritta da BIJÖRLING col nome di *tessuto mucoide*, intendendo questo come una speciale forma di connettivo che si trova nell'intima e nella media di tutti i grossi vasi e che «sembra che, almeno in questi, non sia stato precedentemente osservato».

(Il metodo fondamentale che BIJÖRLING descrive per mettere in evidenza il tessuto mucoide nelle pareti vasali è quello della colorazione di sezioni ottenute al congelatore, o da pezzi inclusi in paraffina o in celloidina — essendo stati fissati in formalina o in alcool —, con il bleu di metilene policromo, e successiva differenziazione con anilina-allume, secondo UNNA, lievemente modificato nei tempi. L'osservazione al microscopio va fatta a luce artificiale, preferibilmente con lampada elettrica a carbone, e vetro opaco).

Prima di BIJÖRLING, TRETJAKOFF (1) aveva richiamato l'attenzione sopra un tessuto basofilo nelle pareti delle grandi arterie di tutti i vertebrati. L'A. non si occupò più minutamente di stabilire la topografia e la morfologia di questo tessuto nella parete vasale; ma lo identificò con un tessuto, pure basofilo, presente nel cuore, da lui chiamato «*condroide*», e assai accuratamente descritto.

(1) Il tessuto descritto da TRETJAKOFF (1916), come «tessuto condroide» era stato osservato e descritto per il primo da G. FAVARO (1913), indicandolo come tessuto ematossilinofilo. Esso si trova anche raccolto in uno speciale strato delle valvole cardiache, e può essere al meglio designato (DE VECCHI) come «strato di FAVARO».

Il tessuto mucoide fu anche studiato da ZINSERLING (1913) nell'aorta del cavallo, e da MASLOFF (1914) nell'aorta dei feti.

Ma i lavori fondamentali sul connettivo cromotropo — dopo quello di BIJÖRLING — sono quelli di SCHULTZ (1922) e di SSOLOWJEW (1923). Questo ultimo ha poi elaborato il tema in questione ricercando i rapporti che intercorrono (come hanno fatto, del resto, anche SCHULTZ e altri AA.) tra sostanza cromotropa e processo arteriosclerotico, e ha inoltre studiato il comportamento di detta sostanza in seguito a lesioni della parete arteriosa sperimentalmente indotte.

Esiste già, anche da noi, una notevole letteratura riguardante questo argomento di studio, al quale hanno portato contributi originali COMEL e COMEL-BERNARDO (della scuola di VANZETTI), COSTA (della scuola di DE VECCHI), CELLINA (della scuola di PEPERE), CILOTTI (della scuola di CESARIS-DEMEL), TARANTINO e CASTELFRANCHI (sotto la guida del Prof. RAVENNA): di tali lavori ricorderò partitamente i principali risultati.

Ma spetta principalmente ad ANTONIO CESARIS-DEMEL, fra gli studiosi italiani, il merito di aver fatto rilevare più efficacemente l'importanza di tale sostanza cromotropa nella costituzione istologica delle pareti vasali; di aver suscitato l'interesse per lo studio di essa, condotto sistematicamente nei diversi vasi dell'economia e nei vari segmenti dello stesso vaso [a proposito di un suo lavoro originale sulla struttura del tratto iniziale dell'aorta e dell'arteria polmonare nell'uomo (1928)]; e di aver fatto conoscere come nell'aorta del cane sia un reperto regolare e costante quello di un tessuto cromotropo, distribuito nel terzo interno della media. La costanza del reperto nel cane ne fa escludere con sicurezza la natura degenerativa e concorre a convalidare la interpretazione di *normalità* di questa sostanza.

Così che il CESARIS-DEMEL suggerisce di ricorrere, come ad animale di elezione, al cane, a chi si appresti a studiare sperimentalmente le alterazioni dei vasi: in quanto che « in nessun altro animale si trova una disposizione anatomica che permetta di seguire con maggiore facilità le alterazioni che questa sostanza (da poco tempo conosciuta nella sua distribuzione, ancora discussa da taluni nella sua essenza) certamente presenta nelle alterazioni iperplastiche, degenerative ed infiammatorie dei vasi ».

* * *

A me è sembrato che, prima di indurmi a riferire qualche mio risultato di osservazione, in rapporto alla sostanza cromotropa, valesse la spesa di esporre con qualche ampiezza, e in maniera possibilmente sistematica, quanto ci è noto di tale sostanza nelle pareti vasali.

Ciò potrà forse valere a richiamare un poco più estesamente l'attenzione su tale capitolo di anatomia e di patologia dei vasi, che, non ostante ottimi contributi originali italiani e stranieri, non sembra trovare ancora adeguato accoglimento nelle trattazioni sistematiche della materia relativa.

I dati positivi che emergono dalla somma di studi sulla « sostanza interstiziale » o « cromotropa » delle arterie e dei vasi sanguigni in generale (« tessuto mucoide » di BIJÖRLING) sono i seguenti. Essi vanno, a mio modo di vedere, raggruppati a seconda che i reperti si riferiscono a vasi normali o a vasi alterati per condizioni patologiche spontanee o sperimentali.

Ciò permetterà, forse, nel miglior modo, di tentare di giungere a una adeguata interpretazione della essenza stessa di tale tessuto.

I. — CONDIZIONI NORMALI.

a) *Caratteri del tessuto mucoide* (sostanza interstiziale delle pareti vasali o sostanza cromotropa).

aa) *Caratteri morfologici.*

BIJÖRLING descrive tale tessuto nei preparati col bleu di metilene policromo, come colorato metacromaticamente in rosso o in rosa, e, a piccolo ingrandimento, con l'aspetto come di ovatta; a più forte ingrandimento si scorgono « finissimi filamenti tortuosi, spesso interrotti, qua e là, con piccoli rigonfiamenti puntiformi, intrecciati a guisa di rete o di feltro sopra un fondo omogeneo »; talora si ha il quadro come di lamelle o sottili pellicole.

Tale ordinamento delle « fibrille mucoidi » che il BIJÖRLING descrive a rete o a feltro già differenzerebbe (indipendentemente dalle proprietà tintoriali) questo tessuto dal connettivo collageneo, nel quale le fibrille hanno decorso fra loro parallelo e si riuniscono in fascetti piuttosto spessi.

La sostanza fondamentale omogenea è abbondante rispetto alle fibrille; e BIJÖRLING si esprime dicendo che il tessuto mucoide fa l'impressione come di una forma più bassa di connettivo fibrillare, « nel quale le fibrille non hanno raggiunto nè quantitativamente nè qualitativamente lo sviluppo che raggiungono nel connettivo collageneo ordinario ».

Le presenza di queste fibrille « mucoidi » non è stata confermata da SSOLOWJEW e da altri AA. Secondo questi, la « sostanza interstiziale », nei tagli non fissati, appare completamente omogenea, e, solo in qualche punto, attraversata da fibre elastiche. Però (osserva il SSOLOWJEW stesso) « l'aspetto omogeneo della sostanza interstiziale in preparati non fissati non parla ancora, senz'altro, per l'assenza di fibrille in questa sostanza, perchè una modificazione del coefficiente di rifrangenza indotta dai liquidi fissatori potrebbe mettere in evidenza queste fibrille ».

Quindi il SSOLOWJEW sottopose all'alcool e al sublimato tagli a congelazione non fissati. Vide che sotto l'azione di tali reagenti comparivano nella sostanza interstiziale strutture diverse « di carattere indeterminato, ma che non avevano somiglianza con quelle descritte da BIJÖRLING. Tentando poi di disciogliere la sostanza interstiziale con soluzione di potassa e di soda all'1% e 1‰ (come avevano fatto BIJÖRLING e TRETJAKOFF), per rendere evidenti le fibrille in essa eventualmente contenute, SSOLOWJEW trovò al posto della sostanza interstiziale disciolta, soltanto scarse fibre collagene, cromotrope, disposte lassamente.

Egli dunque non poté confermare la presenza di speciali fibrille mucoidi nella sostanza interstiziale, e giudica quindi che bisogna accogliere con riserva la concezione di BIJÖRLING sulla struttura fibrillare della sostanza cromotropa. I risultati di SCHULTZ si accordano con quelli di SSOLOWJEW (1).

(1) Sembra che BIJÖRLING quasi prevenisse la possibilità dell'obiezione dell'insorgenza di « figure di coagulazione » (SCHULTZ), in rapporto alla fissazione del materiale in esame, quando ribadisce il concetto che le fibrille mucoidi da lui descritte siano « vere fibrille connettivali e non prodotti artificiali (mucina coagulata e simili) », ap-

Concludendo la sostanza cromotropa della parete vasale, secondo SSOLOWJEW, sarebbe costituita da fibre di connettivo collagene cromotrope e da sostanza cementante amorfa, alla quale ultima l'A. assegna specificatamente il nome di « sostanza interstiziale » della parete vasale.

In un recentissimo lavoro (1931) il BENEKE riferisce di essersi fatta la convinzione che soltanto una osservazione « in acqua » del materiale fissato in formalina, e colorato con bleu di metilene semplice o policromo, dia una giusta rappresentazione della sostanza cromotropa. Le strutture fibrillari grossolane, in forma di maglia, che si ottengono nei preparati in paraffina, dopo fissazione in sublimato, « sono certamente artificiali ». Però è ancora da osservarsi, secondo lo stesso A., che la massa fondamentale « apparentemente omogenea » si risolve, negli ingrandimenti ad immersione di tagli esaminati in acqua, in sistemi assai fitti di esilissime fibrille, analogamente a quanto accade di una membrana limitante apparentemente omogenea dell'epitelio cutaneo, o di una cartilagine ialina.

Per quanto riguarda ancora l'aspetto della sostanza cromotropa gli AA. la descrivono, alcuni come spugnosa (a favo) (SSOLOWJEW); altri in parte amorfa, in parte filamentosa (COSTA); altri in parte omogenea, ma, per lo più finemente granulosa (CASTELFRANCHI, per la sostanza metacromatica delle valvole cardiache); fatta di fibrille e di sostanza fondamentale (CILOTTI, nelle valvole cardiache).

Nel tessuto mucoide BIJÖRLING non ha potuto constatare presenza di *nuclei*; e osserva che dove si trova una mescolanza di tessuto mucoide e di connettivo collagene, come per esempio nel connettivo intermuscolare dei vasi del cordone ombelicale, si vedono qua e là nuclei che assomigliano a quelli degli endoteli dell'intima, ma che probabilmente appartengono al tessuto collagene.

Circa alla *disposizione* che la sostanza cromotropa (S. C.) assume in rapporto agli altri costituenti della parete vasale, è da notare che — come accuratamente descrisse BIJÖRLING — mentre i fascetti di tessuto collagene seguono i contorni delle cellule muscolari, il tessuto mucoide è distribuito uniformemente, dovunque, tra le cellule muscolari; e inoltre riempie gli spazi tra cellule muscolari e fibre elastiche, o si trova a riempire — come per primo ha rilevato SSOLOWJEW — fessure che si originano nell'interno delle lamelle elastiche.

Spazialmente è sempre di primo rilievo la disposizione della sostanza mucoide come strettamente aderente alle fibre elastiche, così che queste — e le lamine elastiche — appaiono fiancheggiate da ambedue le parti da sostanza cromotropa.

Dove il tessuto mucoide confina col tessuto collagene, se ne distingue nettamente; esistono però anche forme di passaggio, per esempio nei tessuti alterati nell'arteriosclerosi.

bb) *Proprietà tintoriali.*

Caratteristica spiccata del tessuto mucoide, o sostanza interstiziale delle pareti vasali, è la metacromasia. Viene per lo più rilevata con il metodo già ricordato del bleu di metilene policromo o con quello al cresilvioletto adoperato da SCHULTZ e da molti altri AA. Il tessuto assume un colorito rosso, rosa o rosso violetto, secondo l'intensità con la quale la sostanza interstiziale assume la colorazione.

Il lato microchimico del problema, e cioè la causa di tale colorazione metacromatica, è stato indagato con molta cura da BIJÖRLING, SSOLOWJEW, SCHULTZ.

BIJÖRLING aveva rilevato che il tessuto mucoide perde la proprietà di colorarsi meta-

poggiandosi sul fatto che le fibrille vere hanno un eguale spessore in tutta la lunghezza del loro percorso, come sono quelle da lui descritte, mentre le pseudo-fibrille di mucina diventano sempre più sottili, e si perdono; e sul fatto che, in alcune condizioni — per esempio nell'intima aortica arteriosclerotica — si osservano forme di passaggio tra tessuto mucoide e collagene.

cromaticamente se sottoposto agli stessi mezzi di estrazione (soluzioni di alcali, o alcool diluito) che, applicati alla cartilagine ialina, fanno perdere a questa la sua basofilia.

HANSEN aveva constatato che la basofilia della cartilagine ialina dipende dalla presenza di *acido condroitinsolforico*.

Sembra dunque come se il tessuto mucoide sia imbevuto di una sostanza solubile in alcali deboli o in alcool diluito fatto agire a lungo.

E poichè tale sostanza dà in generale le reazioni tintoriali che nella tecnica istologica si adoperano per dimostrare la presenza di muco (ma d'altronde si vide che chimicamente differiva dal muco propriamente detto) fu chiamata sostanza « mucoide », e il tessuto che la conteneva « tessuto mucoide » (BIJÖRLING): tanto più che quest'ultimo costituisce una notevolissima parte del connettivo del cordone ombelicale, dove è assodato esistere mucina in gran quantità.

Per altro contro la natura di « mucina » propriamente detta della sostanza che imbeve il tessuto mucoide, sta anche la incostante colorazione della sostanza interstiziale delle pareti vasali col mucicarminio, come fa rilevare SSOLOWJEW.

Quest'ultimo A. fa dipendere, con grande verosimiglianza, la *basofilia* della *sostanza interstiziale* della parete vasale dall'acido condroitinsolforico, allo stesso modo che, secondo HANSEN, dipende dal contenuto di tale acido la basofilia della sostanza fondamentale della cartilagine. Inoltre SSOLOWJEW fa notare che sembra parlare in favore di tale rapporto anche il fatto che l'acido condroitinsolforico, o suoi composti, siano contenuti nella sostanza interstiziale e, in maggior quantità, dove questa è più abbondante (v. appresso, composizione chimica). Il grado di basofilia della sostanza interstiziale dipenderebbe da un rapporto reciproco relativo di contenuto, in essa, di acido condroitinsolforico e di sostanze acidofile (collagene).

Va notato che la colorazione metacromatica, per sè, non parla contro la natura collagena delle fibre, come pensavano BIJÖRLING e TRETJAKOFF; infatti fibre collagene che si colorano metacromaticamente si trovano, per esempio, costantemente nella cornea. Nella parete vasale, però, SSOLOWJEW non ha mai osservato di tali fibre collagene, puramente basofile.

Per approfondire lo studio delle proprietà differenziali tra tessuto « mucoide » e ordinario connettivo collageno, si è voluto vedere come si comportasse il primo di fronte ai metodi specifici per il tessuto collageno fibrillare, come quello della colorazione con fucsina acida-acidopicrico. Il tessuto mucoide, secondo BIJÖRLING, assume una tonalità di colore giallo-bruno, o gialla, e non quella rossa propria delle fibre collagene. BIJÖRLING informa anche che il tessuto mucoide non ha assunto il colore rosso, neppure dopo trattato con soluzioni di alcali. Osserva, infine, che, con questo metodo, non si svelava il « fine feltro » del tessuto, e che nel tessuto mucoide si vedeva solo qualche traccia colorata scarsamente in giallastro senza evidenti particolarità.

cc) *Proprietà chimiche e composizione del tessuto cromotropo.*

Si era constatato che gli stessi trattamenti chimici che fanno perdere alla cartilagine ialina la sua basofilia, fanno anche perdere al tessuto mucoide la capacità di assumere il rosso di metilene. Ora la basofilia della sostanza fondamentale della cartilagine ialina dipende dalla imbibizione di essa con acido condroitinsolforico (HANSEN): donde il sospetto che anche nel tessuto mucoide la basofilia fosse legata alla presenza di tale acido.

MORNER e KRAKOW, poi, hanno constatato chimicamente la presenza di acido condroitinsolforico nell'aorta di animali diversi e dell'uomo; tale reperto è inoltre più abbondante — secondo MORNER — negli strati interni della parete vasale.

SSOLOWJEW desume dai dati precedenti che « questo acido o i suoi composti (condromucoide) siano contenuti proprio nella sostanza interstiziale », che è basofila, e che ha la stessa localizzazione dell'acido condroitinsolforico; parla indirettamente, nello stesso senso, l'assenza di detto acido nelle fibre muscolari e nelle fibre elastiche.

È stato anche rilevato che trattando tagli di arterie, non fissati, con liscivia di po-

tassa 1% e acido acetico 50% scompare la metacromasia della sostanza interstiziale, e si verifica la dissoluzione della stessa, ma non la formazione di un precipitato. Ora anche la mucina si discioglie per l'azione degli alcali; ma l'assenza di un precipitato dietro azione degli acidi, parla per la presenza dell'acido condroitinsolforico, perchè è appunto questo acido, libero, che ha la proprietà di inibire la precipitazione delle sostanze mucoidi da parte di acidi (qui acido acetico).

Due proprietà chimiche che distinguono il tessuto mucoide dal tessuto collageneo sono state messe in rilievo da BIJÖRLING:

1) il tessuto collageneo è resistente alla digestione del *succo pancreatico artificiale*; invece il tessuto mucoide ne viene dissolto;

2) Inversamente il tessuto collageneo si discioglie con la *cottura* e si trasforma in colla; invece il tessuto mucoide avrebbe una molto maggiore resistenza alla cottura (1).

A tali proprietà chimiche vanno fatte seguire quelle di *ordine fisico-chimico*, svelate, a carico della S. C., dallo studio di due AA. italiani, il COMEL e la COMEL-BERNARDO: proprietà che lumeggiano vieppiù le caratteristiche specifiche di tali sostanze e forse incidono sul problema della essenza stessa della S. C.

I detti AA. hanno trovato che facendo agire il cresilvioletto in soluzioni di *varia concentrazione di idrogenioni* risulta che:

1) la cromotropia della sostanza interstiziale della parete aortica è notevolmente aumentata in intensità e in estensione se il cresilvioletto vien fatto agire in soluzioni a pH notevolmente acidi (4,1 — 1), mentre scompare per valori notevolmente alcalini (pH = 13);

2) ai valori acidi (pH = 4,1 — 1) compare metacromasia anche dell'avventizia e dei « vasa vasorum », i quali invece non si comportano come la S. C. ai pH alcalini;

3) gli altri costituenti della parete vasale non si comportano metacromaticamente a nessun valore di pH da 1 a 13, ma assumono il colore della soluzione colorante.

b) *Distribuzione della sostanza cromotropa nei vasi.*

Studiata dapprima nell'aorta, la ricerca della S. C. è stata poi estesa a tutti i vasi. Già BIJÖRLING poteva affermare di averla riscontrata presente in tutti i grandi e medi vasi da lui esaminati (aorta, arteria brachiale, radiale, cordone ombelicale, vene).

Gli studi estesi e sistematici di SCHULTZ e di SSOLOWJEW hanno dato importanti risultati.

Ritengo perciò opportuno, per la esattezza dei reperti riportati nella descrizione di SSOLOWJEW, in riferimento a numerose osservazioni in arterie di vario tipo, di riferirli con qualche dettaglio anzichè riunirli in una esposizione di riferimento generico, tanto più che differiscono tra di loro in qualche elemento essenziale, a seconda del vaso considerato. Ne risulterà la possibilità di un più preciso raffronto coi reperti dei vari Autori. — Posso premettere che, nelle mie osservazioni su arterie di medio calibro del cane (forse non studiate da altri, in precedenza, con qualche dettaglio), i reperti da me osservati circa la distribuzione e gli aspetti della S. C. in generale nello spessore delle pareti vasali corrispondono assai bene a quelli descritti da tale A. Anche l'iconografia di questo lavoro di SSOLOWJEW è assai fedele a quanto si osserva, almeno con questo metodo di colorazione del bleu di metilene policromo, che ho adoperato anch'io; mentre la maggior parte, forse, dei ricercatori ha adottato l'altro metodo al cresilvioletto di SCHULTZ.

(1) Si possono riunire in uno specchietto tali proprietà, aggiungendovi quelle appartenenti alla « reticolina » (SIEGFRIED) del tessuto reticolare :

Azione del succo pancreatico	Cottura
Tessuto mucoide: viene dissolto	resiste
Collageneo: resiste	dà colla
Reticolina: resiste	resiste

Riporto quasi per intero da SSOLOWJEW i seguenti reperti:

« Nell'*aorta* di giovani individui di 18-26 anni la sostanza cromotropa riempie tutti gli spazi interposti tra le fibre elastiche e gli elementi cellulari dell'*intima* con una colorazione più intensa negli strati finitimi all'elastica interna. L'aspetto della S. C. può definirsi spugnoso per la presenza di numerosi vacuoli. Anche nella *media* tutti gli spazi interposti tra le lamelle elastiche, le fibre e le cellule muscolari sono riempiti dalla S. C., spugnosa, colorata però più intensamente che nell'*intima*. La forma delle masse cromotrope dipende dalla disposizione degli elementi che le circondano. Tali masse si trovano più abbondanti negli strati interni della *media*; scarsa negli strati esterni, la S. C. si trova un poco più abbondante soltanto intorno ai « vasa vasorum ».

« Nell'*avventizia* si trova scarsissima quantità di sostanza, assai debolmente cromotropa, ai limiti della *media*. Col bleu di metilene policromo il connettivo degli strati esterni dell'*avventizia* si colora in grigio-bleu.

« È utile il confronto con preparati ematossilina-van Gieson per svelare la presenza di fibre collagene, nei rapporti con la S. C. Così negli strati profondi dell'*intima*, dove la reazione metacromatica è più intensa, si svelano, col van Gieson, fibre collagene colorate in rosso.

« Nelle masse cromotrope della *media*, SSOLOWJEW trova pure fibre collagene colorate in rosso con una punta in violetto, e una sostanza cementante colorata in violetto, che però non è egualmente evidente in ogni punto.

« Le masse cromotrope disposte attorno ai « vasa vasorum » appaiono come fasci collageni colorati in rosso; e fibre collagene si trovano pure in corrispondenza degli strati debolmente cromotropi dell'*avventizia* ».

SSOLOWJEW ritiene che anche il tessuto collageno possa dare metacromasia e che questa sia probabilmente legata all'acido condroitinsolforico che imbeva le fibre o che entri nella loro composizione. Ritiene che la punta di colorito violetto che assumono le fibre collagene delle pareti vasali con il metodo di colorazione ematossilina-picrofucsina stia a denotare una *anfofilia* delle fibre. La possibilità di tale anfofilia è stata dimostrata da HANSEN per alcune fibre collagene del tessuto cartilagineo. SSOLOWJEW spiega una minore basofilia della sostanza interstiziale o con un minore contenuto di acido condroitinsolforico o con la presenza di una maggiore quantità di sostanze acidofile (collageno).

Il tipo di distribuzione della S. C. descritto per l'aorta si ritrova in tutte le *arterie a tipo elastico*. In quelle di calibro piccolo (carotide) « la S. C. viene spinta dalle cellule muscolari moltiplicantesi, più vicino alle lamelle elastiche », così che queste decorrono dentro striscie di sostanza cromotropa. (Questa disposizione, per esempio, è nettissima in tutte le arterie di medio calibro del cane, che io ho avuto occasione di studiare).

Nelle arterie di *passaggio* dal tipo elastico al muscolare e nelle arterie di tipo *muscolare* si trova nell'*avventizia* un intreccio di fibre elastiche tra le quali è presente della S. C. Questa sostanza per il suo aspetto ricorda fasci collageni colorati metacromaticamente (e, con la colorazione ematossilina-van Gieson, tale S. C. appare formata da fasci collageni colorati in rosso).

Nella *media* delle arterie del tipo di passaggio le masse cromotrope si trovano più abbondanti negli strati esterni, dove sono ancora poco numerose le cellule muscolari.

Nelle arterie a tipo muscolare, invece, sono colorate più intensamente le masse cromotrope degli strati interni, confinanti con l'elastica interna. In queste masse decorrono sempre le fibre elastiche circondate da S. C. Anche le singole cellule muscolari sono separate le une dalle altre da sottili strie di S. C. L'aspetto della S. C. è quello spugnoso.

Nell'*intima* delle arterie a tipo muscolare, l'endotelio o giace direttamente sull'elastica interna o ne è separato da uno strato di S. C.

Nel caso di *scissione* delle lamelle elastiche la S. C. si spinge in tali fessure.

Con la colorazione ematossilina-picrofucsina si distingue nella S. C. della tunica *media* una *sostanza collagena* colorata in rosso con una punta in violetto e una *sostanza ce-*

mentante amorfa colorata in violetto: quest'ultima è al meglio manifesta nella S. C. situata tra le lamelle della elastica interna scissa.

Un comportamento speciale appartiene alla S. C. nelle arterie del cervello (basilare e meningea media) e nelle coronarie del cuore. Nelle prime la S. C. tiene unite le fibre elastiche longitudinali che costituiscono la *membrana elastica interna*, particolarmente spessa in tali arterie.

Le coronarie del cuore si distinguono dalle altre arterie di tipo muscolare per possedere una tunica *intima* molto spessa, nella quale gli spazi interposti tra fibre elastiche e cellule muscolari sono riempiti di S. C. Nella media e nell'avventizia la distribuzione della S. C. corrisponde a quella delle altre arterie di tipo muscolare.

Nelle vene la metacromasia è in generale meno manifesta che nelle arterie; ma interessa, secondo Ssolowjew, tutta la parete, eccettuate le fibrocellule muscolari e le fibre elastiche.

Per completezza ricorderò anche come sia stato pure indagato il comportamento della S. C. nelle piccole arterie degli organi (milza, fegato, rene) e si sia rilevato come, in esse, si riscontri la S. C. nell'intima, soltanto quando esistono ispessimenti patologici della parete. Non se ne rinviene tra le fibrocellule muscolari. È da segnalare come il connettivo che circonda queste arterie (nella milza e nel miocardio) assume la metacromasia.

Questo comportamento del connettivo perivasale delle piccole arterie della milza e del miocardio mi suggerisce il raffronto con un comportamento forse analogo, descritto da WERMBTER per le piccole arterie dell'utero, in soggetti che avevano partorito (per lo più dopo il quarto parto). L'A. mette in intimo nesso tale reperto di cromotropia del connettivo perivasale con lo sviluppo di tessuto elastico, che si verifica in tali zone (oltre che nell'intima del vaso, insieme a modificazioni diverse della media). Pone anche il quesito se le modificazioni riscontrate non siano da imputare oltre che alle modificazioni fisiologiche periodiche ripetentisi nell'organo, e alle gravidanze, anche all'influenza dell'età: quest'ultimo fattore — senza sminuire l'importanza dei primi due — merita forse maggior considerazione di quanto si sia fatto fino ad oggi.

Ricordo, a questo proposito, le modificazioni delle pareti vasali (aumento del tessuto elastico, ecc.) descritte già da OPPENHEIM nelle arteriole del rene, in rapporto all'età del soggetto.

Le modificazioni descritte da WERMBTER per i vasi intraparenchimatosi dell'utero trovano analogia nella sclerosi da ovulazione descritta già da SOHMA nel 1908. In quest'ultima si nota sostituzione del tessuto muscolare dei vasi da parte di una « sostanza elastoide o fibroide-ialina », come si esprime il SOHMA. Quest'uomo ha indagato il comportamento eventualmente cromotropo di tale sostanza; nè mi è noto che ciò sia stato fatto da AA. successivi; ma è verosimile che tale alterazione, o in connessione con essa, corrisponda a una modificazione della sostanza interstiziale cromotropa di detti vasi.

Ho fatto accenno a questi reperti per segnalare ancora l'interesse che lo studio della S. C. nelle pareti vasali, ha, non solo in riferimento ai vari distretti vascolari, ma, per taluni organi, in rapporto con le *fasi di attività* degli organi che le contengono; donde la necessità di uno studio sempre più esteso e analitico di tale reperto.

Infine la ricerca della S. C. nelle pareti vasali è stata condotta nelle arterie di molti vertebrati.

Il SSOLOWJEW ne afferma l'esistenza nell'aorta del cane, del gatto, del coniglio, del topo, dell'oca, della rana e della luccioperca: inoltre in quella del cavallo (già studiata da ZINSERLING). La WOLKOFF in un recente lavoro (1924), ne addita la presenza (e l'aumento progressivo con l'età) nelle arterie — aorta, coronarie del cuore, carotidi e femorali — di alcuni mammiferi, di grande e di piccola taglia.

Fra gli AA. italiani, ANTONIO CESARIS DEMEL ha segnalata la ricchezza e la costanza del contenuto in S. C. dell'aorta del cane. Le mie personali osservazioni possono estendere la nozione di tale reperto, quale costituente costante e normale, nelle arterie di medio ca-

libro del cane, sia di tipo elastico (carotide), che di tipo muscolare (femorale, splenica, renale).

Dalla somma, già assai ragguardevole, delle osservazioni esistenti, e qui in parte riferite, risulta che il reperto di una sostanza detta « cromotropa » — per le sue particolari affinità tintoriali — con disposizione caratteristica nei vasi dell'economia animale può oggi ritenersi come un'elemento costituente normale, presente in varia quantità, nell'architettura dei vasi sanguigni.

Non pertanto l'accordo su tale punto, fondamentale, non è del tutto raggiunto: per alcuni AA. (tra gl'italiani: ARESU, TARANTINO, CASTELFRANCHI), la metacromasia sarebbe sempre l'espressione di un processo degenerativo, probabilmente legato a imbibizione edematosa di varia origine dei tessuti (« edema tossico » di Aresu).

Infatti il non aver riscontrato in alcuni casi e per alcune arterie la presenza di S. C. nello spessore del vaso esaminato viene utilizzato come reperto che contraddica — almeno per le arterie di tipo muscolare — « all'opinione di coloro che ritengono essere la cromotropa, costituente abituale di esso tipo di arterie » (TARANTINO). L'obiezione, logica in sè stessa, può essere forse attenuata, o del tutto denegata, riflettendo alla possibilità di variazioni quantitative (forse fino a zero) nelle arterie delle varie provincie vasali: tali variazioni risultano, per esempio, dalle ricerche sistematiche condotte dalla NORDMEYER (che riferisco in appresso), e che andrebbero ripetute ed estese. — Tali *variazioni di contenuto di materiale cromotropo* potrebbero essere legate, a mio modesto avviso, a *fattori molteplici*: 1) a caratteristiche di specie animale; 2) a caratteristiche del vaso sanguigno; 3) a modificazioni legate all'età; 4) a caratteristiche costituzionali. Quest'ultimo concetto, non trovo espresso quale momento fisiologico di variazioni quantitative della S. C. nei vari individui; però è certo già adombrato nel rapporto che trova il COSTA tra sviluppo di tessuto cromotropo e stato normale o ipoplasico del vaso. Infatti questo A. ammette un più abbondante reperto di sostanza cromotropa nelle arterie di tipo elastico affette da ipoplasia elastica o elastico-muscolare, come espressione di un fenomeno malformativo di difettosa differenziazione del tessuto indifferente primitivo. E mentre mi sembra che di tale rapporto il COSTA abbia dato — e per il primo — dimostrazione esauriente, mi associo al CELLINA nel ritenere che ciò non esclude che nella parete dei vasi sanguigni un contenuto *variabile* di sostanza mucoide corrisponda a un elemento normale della parete vasale; e soltanto vorrei sottolineare la possibilità che una tale differenza quantitativa di contenuto di S. C. nei vasi di diversi individui possa essere espressione di un *fattore costituzionale*.

Gli AA. che si sono occupati fra noi dello studio della S. C. (A. CESARIS-DEMEL, COMEL-BERNARDO, COSTA, CELLINA, TARANTINO, CASTELFRANCHI e altri) hanno confermato i reperti fondamentali sulla distribuzione di essa nelle pareti vasali, e mentre per alcuni (TARANTINO, CASTELFRANCHI) la sua presenza nelle pareti vasali sarebbe, almeno correlativa a influenze che si esercitano sulla parete vasale, per la maggior parte di essi la S. C. ha il significato di costituente fisiologico della parete dei vasi.

Per riguardo al comportamento distributivo e quantitativo della S. C. il COSTA distingue nettamente le arterie di *tipo elastico* dove è scarsissima — quando è presente — e costituisce « sottili e tenui orli metacromatici », a ridosso della elastica interna e delle prossime lamelle della media, e appare come una metacromasia diffusa nell'intima; da quelle di *tipo muscolare* dove la S. C. si mantiene abbondante anche a sviluppo ultimato. In particolari arterie a tipo muscolare, dove in un determinato periodo dello sviluppo si verifica una ricca neoformazione di tessuto elastico, viene messo in particolare evidenza dal COSTA il reperto di abbondante quantità di S. C. (arterie ombelicali e dotto di Botallo), che precede la neoproduzione di fibre elastiche.

La sostanza cromotropa andrebbe diminuendo di quantità nelle pareti vasali col diminuire del *calibro del vaso* (SCHULTZ).

A questa asserzione di SCHULTZ, enunciata quasi con valore di legge, contraddice l'os-

servazione della NORDMEYER (1931), che dimostra come il contenuto in S. C. sia diverso nelle varie *provincie vasali* (onde l'interesse di ulteriori studi analitici ed estesi, in confronto di schemi troppo generali). Dalle ricerche di questa A. risulta che le coronarie del cuore e i vasi degli arti inferiori sono infiltrati ben più intensamente di sostanza mucoide che l'aorta; così che la cromotropia vasale non può essere legata semplicemente al calibro del vaso, ma deve essere soggetta a determinate leggi. Le quali, secondo l'Autrice (della scuola di ASCHOFF) si possono formulare nel senso che la distribuzione della « mucoide », nei vari strati della parete vasale: 1) sia in gran parte dipendente dallo *spessore* e dalla *compattezza della membrana elastica interna*, così che « aumentando lo spessore e la compattezza della elastica interna la infiltrazione mucoide viene più in evidenza nell'intima (coronarie del cuore, arterie cerebrali), dove spesso è più intensa che nella media; 2) sia anche dipendente da *condizioni statiche*, come risulterebbe dal fatto che nei vasi delle estremità inferiori la infiltrazione mucoide comprende tutti gli strati della parete vasale ed è molto più accentuata che nell'aorta, e molto di più che nei vasi cerebrali ».

Tali considerazioni si riconnettono alla dottrina sostenuta dalla scuola di ASCHOFF dell'origine infiltrativa della mucoide, anche nei limiti dei reperti fisiologici.

Per sintetizzare questi concetti credo utile riferire in maniera schematica i reperti obbiettivi ottenuti dalla NORDMEYER con l'esame di diverse arterie di un giovane soggetto sano (uomo di 19 anni, elettricista, morto per ileo acuto, in seguito a invaginazione).

Arteria carotide e aorta: evidente uniforme infiltrazione mucoide di tutta la media.

Ipogastrica: infiltrazione mucoide in tutta la parete del vaso.

Femorale e tibiale: infiltrazione mucoide della metà interna della media, con diminuzione d'intensità verso l'avventizia.

Coronarie del cuore: uniforme e intensa infiltrazione mucoide dell'intima.

Vasi del cervello: assenza di mucoide.

Arteria radiale (alla periferia): rarissima infiltrazione mucoide negli strati più interni della media, a ridosso della limitante interna.

c) *Variazioni quantitative della S. C. seconda l'età.*

Lo studio accurato del comportamento della S. C. aveva già fatto rilevare che, insieme ad una diversa distribuzione nei vasi di vario tipo (elastico e muscolare), e nelle diverse provincie vasali, si stabiliscono anche variazioni quantitative della sostanza stessa nelle pareti vasali in rapporto dell'età del soggetto.

Tutti gli AA. attestano che la S. C. subisce un aumento parallelo all'età, nelle pareti dei vasi sanguigni, indipendentemente da ogni alterazione patologica, e che a tale aumento si associa anche una maggiore intensità di colorazione di essa (SCHULTZ, SSOLOWJEW, COMEL-BERNARDO, CELLINA e altri).

Il CELLINA, per esempio, a conclusione di un suo accurato lavoro condotto sopra un gran numero (50) di aorte, di soggetti da 6 mesi a 45 anni di età, e che macroscopicamente non presentavano note di arteriosclerosi o di mesoaortite, deceduti o per malattie infettive o per cause estranee a tossinfezione, afferma che si possa determinare con sufficiente approssimazione l'età del soggetto portatore del vaso: tenendo conto della maggiore o minore diffusione della sostanza metacromatica nella parete arteriosa, insieme al criterio della diversa colorazione degli elementi elastici, dei quali l'affinità per le sostanze coloranti aumenterebbe pure con l'età (cfr. anche il lavoro ragguardevole del BATTAGLIA, su quest'ultimo argomento e di cui verrà riferito in seguito).

Nell'aorta di giovani soggetti il CELLINA ha riscontrato scarsa quantità di S. C. « in forma di punteggiature o di sottili tratti di color rosso-porpora disposti ai lati delle lamelle elastiche » negli strati più interni della media. Negli adulti la S. C. è più diffusa che nell'età giovanile, e sembra riempire ogni interstizio tra lamelle elastiche e fibre muscolari, risparmiando però sempre il terzo esterno della media e l'avventizia.

La COMEL-BERNARDO descrive, del pari, il reperto tipico di distribuzione della S. C. nell'aorta di giovani soggetti da lei studiati (di 13, 20, 26 anni).

Complessivamente la sostanza metacromatica appare sempre più — col progredire dell'età — raccolta negli strati finitimi alla membrana elastica interna, degradando di intensità tanto verso l'avventizia, come verso il lume del vaso.

Nel lavoro più volte citato il SSOLOWJEW giunge a una divisione delle aorte studiate in quattro gruppi a seconda dell'età, che sono: quello dei feti; dei bambini (dalla nascita al nono anno); dell'età giovanile e media (da 10 a 40 anni); dell'età matura e della vecchiaia (dopo i 40 anni). Nella descrizione dei reperti relativi, il SSOLOWJEW esprime ogni volta il giudizio di un aumento della S. C. rispetto a quella del gruppo precedente.

Tale aumento progressivo della S. C. nelle pareti vasali (essenzialmente nell'aorta, dove è stata generalmente studiata) è accettato dalla gran maggioranza degli AA.

Esso però non corrisponde più all'esattezza obbiettiva dei reperti se si prende a considerare il comportamento della sostanza cromotropa, fin dalle prime fasi dello sviluppo embrionale.

Veramente anche per queste prime fasi di sviluppo lo SCHULTZ e il SSOLOWJEW ammettevano la *progressività* dell'aumento della S. C. nelle pareti vasali: ma i loro reperti si fondavano sopra un materiale assai scarso, in tutto 5 feti.

Da uno studio del COSTA risulta invece che esaminando il comportamento della S. C. in un gran numero (50) di soggetti e in varie fasi della vita embrionale e fetale, si può dimostrare come essa subisca delle variazioni quantitative, specie nelle arterie di tipo elastico, passando da un massimo dei primi mesi, a una quantità sempre più scarsa, sino a zero (sec. COSTA) alla nascita. Tale variazione quantitativa si associa anche a una variazione distributiva.

Così nell'aorta e nelle arterie di tipo elastico la S. C., che è già presente alla *fine del primo mese*, è disposta tra le cellule della « parete di formazione secondaria », in forma di un tenuissimo reticolo metacromatico e di sostanza mucoide amorfa. Intorno alla parete secondaria si osserva anche un alone metacromatico di sostanza diffusa e di filamenti avvolti in forma di gomito lasso, in mezzo ai quali si trovano pure rare cellule allungate e con nucleo pallido e piccolo. « Gli stessi caratteri mostra il mesenchima embrionale dei vari organi » (COSTA).

All'inizio della vita fetale la metacromasia della parete aortica è più diffusa e più tenue. Nei feti *oltre il 5° mese* la parete dell'aorta e delle altre arterie a tipo elastico è assolutamente libera da metacromasia (COSTA). E se, per eccezione, esiste S. C. essa non è distribuita in maniera diffusa, ma in forma di depositi interlamellari nella parte sottointimale della media, in zone dove i metodi per le fibre elastiche svelano « più o meno larghe smagliature della impalcatura elastica » (COSTA).

Nelle arterie di tipo muscolare la S. C. si trova pure, secondo il COSTA, assai precocemente, intorno all'unico strato cellulare di formazione secondaria; e con la proliferazione delle cellule di questo strato, gli elementi del mesenchima rimangono tra le cellule stesse: « gli elementi della cromotropia restano così a far parte della parete arteriosa » (COSTA). Cosicché mentre nelle arterie di tipo elastico la S. C. scompare o si riduce a piccole quantità parallelamente al normale sviluppo evolutivo dell'apparato elastico del vaso, nelle arterie di tipo muscolare la S. C. permane in quantità notevole fino alla nascita e dopo.

Volendo rappresentare *graficamente* il comportamento quantitativo della S. C. nella parete dei vasi arteriosi di tipo elastico, in rapporto all'età, esso non dovrebbe essere espresso con una linea retta ascendente, che indicasse cioè valori progressivamente crescenti; ma piuttosto con una spezzata: con una prima cuspid, raggiunta rapidamente, nei primissimi tempi di vita embrionale; poi con una discesa, fin quasi al valore zero, alla nascita; indi, con una lenta, graduale ascesa, parallela al progredire dell'età del soggetto.

A complemento di tale studio riferisco ancora, brevemente, delle modificazioni indotte dall'età, nelle arterie degli *animali*, studiate dalla WOLKOFF (1924).

Risulta che « una delle più diffuse modificazioni delle arterie, legata all'età, è l'au-

mento della *sostanza interstiziale* ». Nella evoluzione delle pareti vasali che si stabilisce con l'età, si verifica costantemente, anche negli animali, la formazione di uno strato elastico-muscolare dell'intima, mentre è assai più incostante l'instituirsi di uno strato connettivale, o connettivo-elastico, all'interno del primo.

L'Autrice mette in rilievo che le modificazioni che si verificano « costantemente » debbano ritenersi direttamente in rapporto con l'età. Esse sono, come s'è detto, l'aumento quantitativo della S. C., e la formazione di uno strato elastico-muscolare dell'intima. Tali « modificazioni dell'età » si iniziano già nel periodo di vita embrionale; sono più spiccate nei mammiferi di grossa taglia, meno nei piccoli, e quasi nulle nei piccolissimi; non hanno invece rapporto con il genere di nutrizione e con la intensità del lavoro muscolare. Si può quindi supporre che tali costanti modificazioni « appartengano a *caratteristiche di specie*, che si originano nel corso dello sviluppo filogenetico. Invece quelle modificazioni che non hanno carattere così costante, e che presentano oscillazioni individuali (come lo sviluppo dello strato connettivale dell'intima), sono piuttosto da considerarsi come manifestazioni dipendenti da determinate condizioni *della vita individuale* dell'animale portatore » (WOLKOFF).

Non v'è chi non veda l'interesse che tali considerazioni possono avere per il significato da attribuire alle modificazioni quantitative della sostanza cromotropa (come ad altre modificazioni delle pareti vasali) in rapporto a fattori diversi — ma coesistenti — quali il progredire dell'età e le condizioni speciali di vita dell'individuo.

d) *Accrescimento del tessuto mucoide.*

La questione enunciata in tale paragrafo deriva dal postulato ammesso in quello precedente: cioè che nei vasi sanguigni il tessuto cromotropo aumenti con l'età.

La spiegazione dell'aumento della S. C. sarebbe ovvio, ammettendo, come per esempio fa lo SCHULTZ, che la metacromasia sia legata alla sostanza fondamentale del connettivo delle pareti vasali, onde aumentando l'uno, aumenterebbe anche l'altra. Ma se invece si attribuisce alla sostanza interstiziale cromotropa delle pareti vasali un significato di maggiore autonomia, come di un tessuto a sè (secondo la concezione di BIJÖRLING che lo denomina appunto « tessuto mucoide »), allora sorge il quesito di come possa aumentare di massa; dato che in esso non si trovano nuclei, e, quando furono riscontrati, non si ebbe la sicurezza della loro appartenenza al tessuto mucoide.

Lo stesso BIJÖRLING cita il caso di altri tessuti senza nuclei, per esempio il connettivo del grande omento nel gatto (GRÖNROOS). Oggi poi si conoscono con certezza tessuti di sostanza fondamentale privi di cellule, specialmente nei vertebrati inferiori, e non pertanto capaci di accrescimento autonomo, attingendo i materiali necessari ad esso da elementi cellulari lontani (cfr. appresso).

BIJÖRLING è stato rafforzato nel concetto di una autonomia del tessuto mucoide nelle pareti vasali in quanto che ebbe a rilevare una *dissociazione*, per così dire, nell'aumento del tessuto mucoide e in quello del connettivo collageneo, osservando l'aorta di 5 soggetti arteriosclerotici; in tali aorte trovò costantemente un aumento del tessuto mucoide in misura superiore a quello del tessuto collageneo. Anche nel tessuto mucoide aumentato nella media di queste aorte arteriosclerotiche non ebbe a rilevare la presenza di nuclei. Donde la conseguenza che il tessuto mucoide cresca senza l'aiuto delle cellule.

Aumento del tessuto mucoide delle pareti vasali è stato constatato, oltre che col progredire dell'età, anche in altri processi come appunto nell'arteriosclerosi, nella lue, ed in altri, e in condizioni di riparazioni a danni della parete vasale, provocate sperimentalmente (Ssolowjew). Il significato di tale aumento nei vari processi è diverso, ma il meccanismo è probabilmente simile, tanto che qualcuno si propose di lumeggiare quello di alcuni processi spontanei con i risultati delle osservazioni sperimentali. Così per esempio il Ssolowjew avendo constatato il ripristino della sostanza fondamentale in tratti della parete arteriosa dove aveva prodotto la necrosi, e in quantità superiore alla norma, fu indotto ad ammettere che si verifichi un vero *aumento di massa della S. C.*; senza escludere

re, però, che in altre condizioni possa verificarsi anche un rigonfiamento della sostanza fondamentale.

A quest'ultimo concetto ricorrono l'ASCHOFF e il RIBBERT per spiegare l'aumento della sostanza fondamentale sia per condizioni legate all'età, che per processi di arteriosclerosi, così umana come sperimentale.

Il problema che ci occupa è di così vasta portata che non è possibile, qui, che accennarne. Infatti, poichè appare incontrovertibile che il tessuto mucoide o sostanza interstiziale cromotropa dei vasi si identifichi con la sostanza fondamentale degli stessi (nel senso di un *tessuto indifferente* persistente nella parete vasale), basti riflettere che per rendersi un più esatto conto delle modificazioni alle quali andava incontro la parete vasale nel processo dell'arteriosclerosi, lo HUECK è stato indotto, di passo in passo, ad allargare talmente le sue indagini, da venire a trattare tutta la questione dello sviluppo e della struttura del mesenchima in rapporto al significato loro per la patologia.

Le conclusioni del suo poderoso lavoro, indussero lo HUECK, anche per amore di chiarezza, a delineare alcuni schemi riferentisi al mesenchima, e alle modificazioni che esso subisce, con lo sviluppo, nei vari organi.

HUECK riconosce che i presupposti delle sue considerazioni esistevano già consegnati nella letteratura, per la parte anatomo-patologica dal RANKE (1914), e per la parte puramente anatomica da vari AA., tra i quali campeggiano i nomi dello STUDNIČKA, di HANSEN, di SCHULTZ, di FLEMMING, di MALL, di HEIDENHAIN, di EBNER, di HELD, di SCILY, e di altri modernissimi.

Tutti questi AA. concordano nel rifiutare al mesenchima il significato di una sostanza fluida che riempia gli spazi tra i primitivi foglietti embrionali, e nella quale poi verrebbero a trovarsi elementi cellulari distaccatisi dai foglietti stessi: tale era l'antica teoria embriologica di VIRCHOW, di HERTWIG e di WALDEYER, teoria che RANKE designa come « teoria delle cellule mesenchimali e delle sostanze cementanti non vitali ». Ammettono invece che il mesenchima rappresenti una *rete protoplasmatica vivente*, per cui i foglietti embrionali risultano costituiti nei primissimi stadi da cellule collegate tra loro da ampi ponti protoplasmatici; e che tra i foglietti embrionali non esista una massa amorfa, ma siano tesi sottili o nastriformi ponti di protoplasma (*plasmodesmi*) che nel loro insieme costituiscono un tessuto di sostanza fondamentale privo di nuclei, detto « mesostroma primitivo » di Studnička, « rete di Scily », o « connettivo epiteliale » di Held.

Solo secondariamente tale tessuto viene provvisto di nuclei, che dai foglietti germinativi penetrano nei plasmodesmi, e si forma così la *rete mesenchimale*.

In essa si verificano [come vengono elencati dal WERTHEMANN in un suo lavoro (1928)] processi: 1) di « *differenziazione morfologica* » (RANKE) nel senso di dar luogo a fibrille che per la capacità di impregnarsi con i sali d'argento sono state dette « argento-file »: fibrille verosimilmente non isolate, ma scolpite in un sistema di lamelle (secondo gli studi di LUNA (1920), poi di LAGUESSE, ecc.) (1); 2) di *differenziazione ecto-endoplasmatica*, nel senso che la porzione di protoplasma che circonda il nucleo nella rete mesenchimale si isolerebbe più (cellule cartilaginee) o meno (fibro-cellule muscolari, nella parete dei vasi sanguigni) completamente dalle parti della rete lontane dai nuclei (le miofibrille poi, si differenzierebbero nell'endoplasma stesso: « cellule fibrillari primitive » di Benninghoff); 3) di *differenziazione chimica* (RANKE) per la quale il plasma mesenchimale, o le

(1) Tale disposizione risponderebbe assai meglio che un reticolo fibrillare alla funzione attribuita da LEVI al tessuto reticolare, di « fissare stabilmente la cellula nella forma più utile alla sua funzione specifica in tutti gli organi in cui la cellula, per il suo stato liquido, tenderebbe a riprendere la forma sferica (*funzione statica* del LEVI). I reperti del LUNA, coll'aver dimostrato che il tessuto reticolare è generalmente in forma di membrana reticolare, portano un valido appoggio all'ipotesi della funzione statica del tessuto reticolare, secondo LEVI.

sue fibrille, assumono nuove proprietà chimiche, onde nuove affinità tintoriali: origine delle fibre elastiche e delle fibre collagene.

Secondo RANKE, potrebbero verificarsi ancora nella rete mesenchimale processi di *disimpregnazione* o di *riassorbimento*, che avrebbero una parte nei processi embriologici o patologici « quando si verificano trasformazioni di strutture preformate ».

Con questo rapido accenno alle moderne dottrine del mesenchima, quali sono state rese di più diffusa nozione da parte di HUECK e di RANKE, non è toccato ancora del tema dell'origine e dello sviluppo delle sostanze fondamentali; ma per brevità tralascio di riferirne le teorie relative.

Al nostro scopo ricorderò soltanto come lo HUECK affermi l'insufficienza della ordinaria rappresentazione della struttura della parete vasale, come costituita soltanto di fibre connettivali, di fibre elastiche e muscolari, quasi che le prime — isolate o formate da fascetti di fibrille — stessero semplicemente ad avvolgere le fibre muscolari. Esistono certamente fibrille isolate, e sono tutte di natura collagena. « Ma il fondamento di tutto il tessuto è indubbiamente un tessuto a rete o meglio a spugna, che non presenta affatto tutti i segni di un puro tessuto collageno; ma assomiglia molto di più a stadi precoci di esso; e nel decorso della vita si può impregnare ancora in parte di sostanza collagena, in parte di sostanza elastica ».

A tale sostanza fondamentale lo HUECK attribuisce senz'altro la capacità di un'*accrescimento autonomo*, e, connessa con esso, una capacità permanente di differenziarsi ulteriormente in formazioni fibrillari o lamellari: queste poi, impregnandosi di elastina, darebbero luogo e alla membrana elastica interna e ai nuovi strati di fibrille elastiche longitudinali che si dispongono all'interno della prima, neoformandosi nell'intima vasale, che si ispessisce con l'età.

A tale proposito HUECK sostiene che non possa stabilirsi una distinzione tra il processo detto *iperplastico* dell'ispessimento dell'intima, e quello detto *rigenerativo*, quale ammette lo JORES. Lo HUECK non accetta che nel primo si abbia la *formazione di nuovi strati elastici* per il così detto slaminamento; ma, sì nell'uno come nell'altro processo, essa avverrebbe per aumento della sostanza fondamentale — prima indifferente — nella quale si forma una sottile rete di fibre longitudinali che s'impregnano, poi, di elastina. La differenza tra la forma « iperplastica » e la « rigenerativa » sta nei momenti meccanici che condizionano, nel primo caso, una neoformazione lenta della rete connettivale, in cui si differenziano direttamente figure elastiche lamellari; nel secondo, la formazione di una rete ricca di protoplasma nella quale, per l'ampiezza delle maglie, le formazioni elastiche che vi si originano sembrano separate tra loro. Ma in entrambi i casi il processo di neoformazione elastica si deve in definitiva, secondo HUECK, a un aumento della sostanza fondamentale connettivale.

Nell'intima di molte arterie di piccolo e di medio calibro, e nella media delle grandi arterie, una gran parte delle membrane elastiche rimane allo stadio di reti di fibre elastiche longitudinali, situate in una *sostanza fondamentale indifferente, lamellare*.

Questa esatta descrizione di HUECK dimostra la stretta corrispondenza, anche nella topografia, di questa sostanza fondamentale con quel tessuto che BIJÖRLING descrisse come « mucoide » (che nel lavoro di HUECK non è ricordato, pur essendo di molti anni precedente), e che oggi più comunemente è designato come « sostanza interstiziale cromotropa ». Si è già detto come SCHULTZ identifichi la S. C. con la sostanza fondamentale del connettivo delle pareti vasali, il che non mi pare che corrisponda *interamente* al tessuto mucoide di BIJÖRLING, da identificarsi col tessuto indifferente di HUECK. Così che questo A. avrebbe potuto trovare, per i vasi sanguigni, nel reperto di BIJÖRLING, una conferma obbiettiva alle sue vedute, derivategli dall'ampio studio condotto sul mesenchima (1).

L'ammettere una capacità di accrescimento autonomo ai « tessuti di sostanza fondamentale » è collegato al dottrinale della *vitalità delle sostanze fondamentali*. Questa, oggi, è accettata dalla massima parte degli istologi: anzitutto perchè è stato constatato da EBNER (1896) che esistono tessuti, quali i dischi cordali dei pesci inferiori, completamente privi di cellule, che raggiungono un notevole spessore e strutture ben determinate: queste non possono verificarsi in altra maniera che per « accrescimento intussuscezionale » (SCHAFFER) utilizzando cioè materiali forniti da cellule lontane (2); poi perchè si constatò l'instaurarsi di strutture fibrillari complesse (nel corium degli anfibii, e nella polpa dentaria dei vertebrati) nelle sostanze fondamentali molli in condizioni tali, da non potersi ripetere nè da azioni meccaniche (di trazione, ecc.) nè da influenze a distanza di elementi cellulari: donde la necessità di inferire per le sostanze fondamentali una *autonomia* nello sviluppo, e una capacità — come per i citoplasmi — di « dar luogo a strutture ordinate a uno scopo, che vengono ereditate, e che non si debbono neoformare ogni volta meccanicamente » (STUDNIČKA, nel *Trattato* di MÖLLENDORFF).

« Tutto il tessuto vive, e non soltanto le sue cellule » scrive HEIDENHAIN. (1907).

Ciò non significa che sia possibile immaginare l'esistenza di sostanza fondamentale senza cellule. Nessuno può concepire — osserva STUDNIČKA —

(1) Il rilievo non è fatto nel senso di questioni di priorità, tanto più che HUECK le rifiuta giustamente, nel principio del suo scritto, in quanto che afferma di citare solo quei lavori che aveva studiato completamente; e perchè, osserva, che qualunque nuova elaborazione di idee ha sempre un addentellato nel lavoro di AA. precedenti.

(2) Le fibrille collagene verrebbero ad aumentare di numero sia per l'insorgenza di nuove fibrille tra le antiche, a spese di una sostanza fornita da cellule situate a distanza, sia per scissione longitudinale di fibrille preesistenti, per le quali, ancora una volta, il materiale necessario per l'accrescimento in spessore è fornito da cellule lontane (SCHAFFER, *Trattato di Istologia*, 1933).

Oggi si ritiene che anche le fibrille del tessuto reticolare possano formarsi direttamente da fibrille preesistenti senza partecipazione di cellule (LUNA, 1920): ciò risulterebbe in vario modo da esperienze e da osservazioni « in vivo » e « in vitro » di LEVI, di LEWIS, di PIETRI (citati da LUNA), e forse prevalentemente col meccanismo del movimento ameboide « di fibrille nuove come rami collaterali di poche fibre preesistenti » (osservazioni di LEVI). Tali reperti darebbero credito al concetto espresso da ACHUCARRO e CALANDRE, che « anche per le fibrille argentofile debba ammettersi una autonomia sufficiente per risolvere problemi locali di ricostruzione dell'architettura normale, in condizioni patologiche, senza il concorso dell'influenza protoplasmatica e cellulare », (LUNA, *lav. cit.*).

che una parte di sostanza fondamentale cresca autonomamente in una coltura artificiale.

Nella precisazione di concetti relativi a fenomeni così complessi credo opportuno riferire ancora di alcune osservazioni, recentissime, del BENEKE (1931). Esse si accordano pure con vedute relative alla possibilità — enunciata anni or sono dal NAGEOTTE, ma generalmente rifiutata — che all'accrescimento di sostanze fondamentali partecipino pure materiali inerti (fibrina, ecc.). Questi si « organizzerebbero » e verrebbero, per così dire, a inserirsi nel tessuto vivente, come nuove fibrille (collagene, reticolari, ecc.) — sotto l'influenza di azioni cellulari per mezzo di fermenti (BENEKE) o di « secreti figurati » (BIEDERMANN, 1917) (1).

Come ho già ricordato nella rassegna dei caratteri morfologici della S. C. il BENEKE ritiene che la S. C. o *mucoide delle pareti vasali*, apparentemente omogenea, sia realmente costituita « da sistemi straordinariamente fitti di fibrille sottilissime » che, a sua volta, l'A. dichiara di natura collagena od elastica. Nell'indagare il meccanismo di differenziazione di tali fibrille nella sostanza fondamentale, l'A. viene a toccare del problema dell'accrescimento, e della origine prima, della S. C. E scrive:

« Questi sistemi di fibrille si originano apparentemente in modo diretto dalla « sostanza cementante » omogenea, che deve essere ammessa presente dappertutto, nel senso indicato nella chiara esposizione di SCHAFFER ». Secondo BENEKE tale differenziazione sarebbe il risultato di azioni fermentative che, esplicate da cellule, determinano la precipitazione del materiale fondamentale colloidale in forma di fibrille, sotto l'azione « direttrice » delle onde d'urto del sangue.

In accordo con tale concezione, il nostro A. osserva che la prevalente predilezione della sostanza mucoide per gli strati interni della parete vasale fa pensare che gli scuotimenti della parete, ivi particolarmente intensi, possano valere come stimoli funzionali per la produzione della sostanza mucoide. Egli stesso, però, prospetta anche la possibilità che il materiale mucoide provenga direttamente dal plasma sanguigno (ASCHOFF e la sua Scuola: vedi il lavoro della NORDEMEYER, citato in seguito) e che, in tal caso, ciò varrebbe egualmente a spiegare la predilezione della sostanza mucoide per gli strati interni della parete vasale: e vi sarebbe una certa somiglianza con il comportamento dei lipoidi.

Il BENEKE ritiene che sia immatura una definizione se la S. C. debba considerarsi *autotona*, o derivata dal plasma sanguigno e infiltrata nelle pareti vasali; ammette pure che la « linfa dei tessuti » della parete vasale, dalla quale precipiterebbe una parte dei materiali di sostanza fondamentale che vengono a depositarsi nelle pareti vasali, attinga « forse direttamente » dal plasma sanguigno una parte di questo materiale; e che in tale processo le

(1) « Le cellule fornirebbero di continuo nuovo materiale formativo disciolto (« ge-forme Sekrete ») che serve per la produzione di fibrille ». (BIEDERMANN, « Sekretion und Sekrete », *Arch. f. Physiol.*, 167, 1917).

strutture preesistenti dell'intima e della media agiscano favorendone la deposizione. Ma si rifiuta di accettare una concezione puramente meccanica di infiltrazione delle pareti vasali (come vuole la NORDMEYER, della Scuola di ASCHOFF) da parte di sostanze mucoidi, come di sostanze calcaree e grasse: e conclude che l'essenziale del fenomeno sia da vedersi nella precipitazione, resa « morfologicamente rappresentabile », di queste sostanze, dalla linfa; ma « questa è infine un prodotto della vita cellulare; e questa vita delle cellule determina — forse con l'utilizzazione di « fermenti » — il passaggio dei « sol » in « gel » di qualsiasi specie e viceversa. Di qui deve partire per lo meno il primo impulso alla formazione di secrezioni solide (fibrina, fibrille, mucoidi, ecc.); naturalmente il comportamento acido-basico dei tessuti, con le sue costanti oscillazioni, coopera dando la misura del fenomeno ». (BENEKE, pag. 292, dei *Beiträge f. path. Anat.*, Bd. 87).

Questa concezione del BENEKE potrebbe definirsi *teoria meccanico-fermentativa* dell'accrescimento della sostanza fondamentale cromotropa delle pareti vasali, in quanto che: nel fattore meccanico vede specialmente uno stimolo alla neoproduzione della sostanza stessa, e nel fattore fermentativo il momento determinante così della differenziazione delle fibrille nella sostanza fondamentale preesistente, come della neoformazione di fibrille da precipitazione di sostanze contenute nella « linfa dei tessuti » e improntate — almeno in parte — al sangue circolante nel lume vasale.

Senza addentrarci maggiormente in questo arduo argomento — che tocca quello della origine prima delle sostanze fondamentali — appare, per più indizi, come oggi si tenda di nuovo ad ammettere una « organizzazione » di sostanze inerti, quali quelle che, nei tessuti in coltura, sono rappresentate dal plasma e dagli estratti, che ne costituiscono il pabulum, sotto l'influenza di azioni fermentative delle cellule. Le esperienze di DOLJANSKI e ROULET (1933) — condotte nell'Istituto Patologico di Berlino — confermano la esattezza di tali concezioni, corrispondenti a quelle del NAGEOTTE. Gli stessi AA. presumono che nell'organismo vivente operino « principi » analoghi a quelli trovati esatti nelle colture *in vitro*. A ciò si oppongono il WASSERMANN ed altri AA. non ritenendo dimostrata questa equivalenza. Sono pure, infine, del massimo interesse le osservazioni — condotte sopra colture di tessuti — del MOMIGLIANO LEVI (1932), e dell'OLIVO (1933), alle quali rimando nel riferimento dei risultati che esporrò più innanzi: si tratta essenzialmente della dimostrazione data, dal primo, della capacità di originarsi di nuove fibrille anche in espianti praticati in siero *p r i v o* di fibrina; e di quella, data dal secondo, della differenziazione di fibre collagene in colture *in vitro* in mezzo liquido, cioè a spese del solo estratto embrionale *s e n z a* aggiunta di *p l a s m a*. L'OLIVO ha potuto dare cioè la dimostrazione che cellule « coltivate *in vitro* in mezzo liquido riescono a fabbricare per le loro attività metaboliche una sostanza fondamentale molto simile a quella del tessuto connettivo propriamente detto, utilizzando esclusivamente le sostanze contenute nell'estratto embrionale ».

Se tutto questo dimostra la complessità del problema, agevola però l'intendimento del meccanismo con il quale la sostanza interstiziale cromotropa dei vasi può andare incontro a un reale aumento di massa, come, in condizioni fisiologiche, si verifica con l'età e forse in alcuni particolari stati funzionali di vasi (ad esempio quelli dell'ovaio e dell'utero): come, in condizioni patologiche, si verifica nell'arteriosclerosi; e come infine si deve verificare anche in condizioni sperimentali (SSOLOWJEW, 1926 e 1929).

All'aumento di massa della S. C. come da accrescimento autonomo può forse associarsi quello dovuto al rigonfiamento della sostanza stessa, ad allargamento delle sue maglie, quali sono stati compresi nel concetto di « disorganizzazione » prospettato da HUECK. Lo si è accennato in principio di questo paragrafo, ma si avrà occasione di parlarne ancora brevemente in quello riguardante l'arteriosclerosi (1).

A conclusione di questo capitolo si può ricordare anche che lo HUECK aveva assegnato alla capacità di accrescimento del tessuto fondamentale un limite, oltre il quale « è significativo che nel tessuto compaiono i nuclei » (HUECK). Il fatto si può constatare nella « forma rigenerativa » di accrescimento dell'intima.

Un altro rilievo che mi sembra molto degno di nota risulta da alcune ricerche sperimentali di SSOLOWJEW, nelle quali questo A. ebbe a rilevare che nella ricostruzione della parete arteriosa, lesa in varia maniera, si ebbe un ripristino di sostanza fondamentale omogenea cromotropa (intimamente connesso a proliferazione delle fibrocellule muscolari della parete del vaso) e successivamente una differenziazione — nella sostanza omogenea — di fibre collagene e di fibre elastiche, con prevalenza delle prime. Tale reperto « potrebbe essere cautamente utilizzato — scrive SSOLOWJEW — per spiegare l'aumento della sostanza fondamentale delle arterie con l'età, ed anche nel corso dei processi arteriosclerotici ». In ogni modo risulta così dimostrato che *l'aumento di massa della sostanza fondamentale precede a una neoformazione dei costituenti fibrosi*.

Anche da altri campi risulta (come dai recentissimi, studi di JASSWOIN (1933) sulla genesi delle sostanze fondamentali, quali quelle che si originano nei denti) che « la sostanza interfibrillare si origina non secondariamente, ma contemporaneamente alle fibrille, o anche prima di queste. Essa non rappresenta una speciale sostanza cementante (questa denominazione, osserva giustamente HUECK, non corrisponde all'essenza dei fatti, e dovrebbe essere abbandonata), ma invece un residuo di quell'ectoplasma amorfo, nel quale e dal quale precipitano le fibre ».

A questi due modi di aumento di massa della S. C. (da accrescimento autonomo, e da « disorganizzazione » nel senso di HUECK) a me sembra sia da contrapporre, come affatto distinto, quell'aumento di massa della sostanza cromotropa che nelle pareti vasali possa derivare da distruzione di *fibrille elastiche*. Il BENEKE, in un recente lavoro (1931), si dichiara convinto di una tale possibilità avendo sorpreso — nello studio di un caso di arteriosclerosi del pappagallo — uno sfibrillamento delle fibre elastiche nella media, in filamenti di estrema sottigliezza, al quale segue un rigonfiamento della elastica in sostanza mucoide metacromatica. A concezione analoga è giunto il CELLINA — indipendentemente dal BENEKE — come risultato di uno studio originale (1931) sulla c. d. « mesonecrosi idiopatica dell'aorta » [v. appresso].

e) *Tessuto « mucoide » in altre sedi che le pareti vasali.*

Indagini accurate per la ricerca della sostanza mucoide nelle *valvole cardiache* sono state condotte per il primo dal CASTELFRANCHI (della Scuola del prof. RAVENNA), mosso dalla considerazione delle affinità strutturali dei rapporti anatomici e fisio-patologici tra vasi sanguigni e valvole cardiache. Il CASTELFRANCHI però parte dal presupposto ispiratogli dai risultati delle precedenti osservazioni del TARANTINO (pure della scuola del RAVENNA) che la S. C. non rappresenti un costituente normale nell'architettura della parete dei vasi, ma piuttosto un epifenomeno di processi che si svolgono nella trama delle pareti stesse, essenzialmente in rapporto a condizioni morbose diverse.

Volle perciò indagare soltanto come si comportava la S. C. in pareti valvolari ispessite e adottò come materiale di osservazione la vela posteriore della mitrale; per controllo esaminò qualche valvola sclerotica, e qualche valvola di apparenza normale.

I risultati delle osservazioni del CASTELFRANCHI si possono riassumere in una conferma — per le valvole cardiache — di quelli del TARANTINO per i vasi sanguigni: egli ha seguito anche lo schema del TARANTINO nella distribuzione del piano di lavoro, dividendolo in ricerche su materiale umano e in ricerche su materiale di elaborazione sperimentale.

In ogni modo spetta al CASTELFRANCHI di aver stabilito che il fenomeno della metacromasia è rilevabile anche nel tessuto delle valvole cardiache. Secondo il nostro A. tale metacromasia si apprezza nelle valvole ispessite: e propriamente nelle zone a struttura lassa dell'ispessimento, struttura che egli pensa che sia in rapporto con una imbibizione edematosa. In tale senso il materiale in parola non fa più parte di quello fisiologico. A riguardo delle valvole in condizioni normali, secondo CASTELFRANCHI, la sostanza mucoide non rappresenta un « costituente normale costante della valvola mitrale dell'uomo », per il fatto che in alcuni esemplari fisiologici l'A. non ha rilevata la presenza di mucoide. Egli non esclude che in determinate condizioni questa possa essere presente in valvole di « apparente normalità »; ma enuncia il sospetto, che, in assenza di qualsiasi altra lesione apprezzabile, la mucoide possa essere indice di una modificazione strutturale. Ritiene che il problema possa essere risolto con *ricerche sistematiche* estese a gran numero di valvole cardiache apparentemente normali.

Il CASTELFRANCHI attribuisce ai fattori tossi-infettivi la capacità di favorire l'insorgenza di una reazione mucoide nel tessuto delle valvole cardiache. È però da notare che nei 15 casi studiati dal CASTELFRANCHI di soggetti deceduti per malattie infettive, le valvole erano scelte « a priori » ispessite: e tale ispessimento non è certo in rapporto con la malattia infettiva, acuta per lo più, alla quale avevano soggiaciuto gl'infermi. Quindi mi sembra legittima solo la conclusione già enunciata precedentemente che in valvole modicamente ispessite si rinvenga una « cromotropia » ben netta.

In altri 5 casi — sui 20 studiati complessivamente — l'A. non riscontrò cromotropia del pizzo posteriore della mitrale: tali casi appartenevano a soggetti morti « non di malattia infettiva », ma anche mancava ogni ispessimento della mitrale.

Rilevò inoltre che manca un rapporto tra intensità di reazione metacromatica nelle valvole ed età dei soggetti.

(Dei risultati sperimentali riferirò brevemente insieme a quelli — per le pareti vasali — del TARANTINO e del CELLINA).

Il CILOTTI (della Scuola di CESARIS-DEMEL) ha ripreso sistematicamente lo studio della S. C. nelle valvole cardiache, esaminando contemporaneamente il pizzo posteriore della mitrale e la semilunare aortica sinistra. L'A. distingue con precisione i reperti avuti in valvole di aspetto normale, e in valvole ispessite.

Nelle valvole del cuore, in condizioni di *normalità* e per rapporto alla « cromotropia », si può distinguere sempre uno strato anteriore e uno posteriore. Per le valvole aortiche lo strato anteriore corrisponde alla superficie ventricolare della valvola, lo strato posteriore guarda il seno di Valsalva; per il pizzo posteriore della mitrale, lo strato anteriore

corrisponde alla superficie atriale, lo strato posteriore alla superficie rivolta verso il ventricolo.

Lo strato posteriore di entrambi i tipi valvolari presenta sempre una *reazione metacromatica per tutta la vita*, e per qualunque causa siano venuti a morte i soggetti. In detto strato è scarsissimo lo sviluppo di tessuto elastico.

Lo strato valvolare anteriore invece presenta *modificazioni con l'età*: diffusamente occupato da sostanza metacromatica alla nascita, l'estensione della metacromasia va rapidamente riducendosi, parallelamente allo sviluppo del tessuto elastico, che si avvanza dal bordo d'inserzione della valvola verso il bordo libero: così che nel primo anno di vita il tessuto cromotropo è già ridotto al terzo superiore (dello strato anteriore) di dette valvole; nelle epoche successive la metacromasia è assente in tutta l'altezza dello strato. Indipendentemente da ogni apprezzamento istogenetico, può dirsi, col CILOTTI, che « la metacromasia quasi sfugge e si retrae davanti le fibre elastiche che la sostituiscono ».

Se si verificano poi ispessimenti delle valvole — o ispessimenti così detti funzionali, o quali esiti di endocarditi — la metacromasia ricompare così nelle valvole aortiche come nella mitrale, coincidendo con l'iniziarsi dei fenomeni proliferativi che sono a base degli *ispessimenti* valvolari, e forse anche di maggiore intensità di quella che si ha fisiologicamente nei primissimi periodi della vita. Anche negli ispessimenti la metacromasia è più intensa dove le fibrille elastiche sono più delicate, cioè dove il *tessuto è più giovane*; si attenua dove il tessuto si fa più maturo, o vi si stabiliscono processi degenerativi ed in ispecie la ialinosi; ivi scompare ogni colorazione del connettivo, mentre le fibre elastiche, o i loro frammenti granulari rimangono colorati in bleu cupo. Il CILOTTI conclude che « la metacromasia è tanto più intensa ed estesa quanto più i fatti proliferativi sono vivaci e cospicui ».

Nessun rapporto potette rilevare il CILOTTI tra metacromasia e stati infettivi o tossi-infettivi, acuti o cronici. Nè riscontrò alcun rapporto tra S. C. ed età dei soggetti, nelle valvole cardiache normali, nel senso di un reperto tanto più abbondante, quanto più avanzata è l'età del soggetto, come si ha nelle pareti vasali.

Concludendo, pur dopo tali chiare ricerche del CILOTTI sul reperto di S. C. nelle valvole cardiache, anzitutto, in condizioni di normalità — come paradigma a reperti che se ne discostino per condizioni svariate — rimane vivissimo l'interesse di ripetere ed estendere le ricerche stesse, appunto per chiarire le ragioni dei reperti dissenzienti. Per esempio, ancora nel lavoro del CASTELFRANCHI, risulterebbe che in quattro casi di giovani soggetti dai 20 ai 30 anni, dove la mitrale appariva normale, anche all'esame istologico il reperto per la « cromotropa » sarebbe stato interamente negativo.

L'aspetto morfologico della S. C. nelle valvole cardiache in condizioni normali è analogo a quello descritto per la stessa sostanza nelle pareti dei vasi, e secondo CILOTTI, in parte omogeneo e in parte contenente sottilissime fibrille. La disposizione di essa appare diffusa, anzichè a strati come nelle pareti vasali; ma ciò è da mettersi in relazione con la diversa struttura delle valvole cardiache, in confronto delle pareti dei vasi: donde la leggittimità di una identificazione tra mucoide delle valvole cardiache e mucoide delle pareti vasali.

Una conferma alla peculiarità del tessuto connettivo mucoide quale costituente « normale » delle valvole cardiache ci fornisce lo stesso CASTELFRANCHI col riferire, in appendice al suo lavoro, l'interessante reperto che il pizzo mediale della tricuspide nel cuore del cane è sempre più spesso e più molle degli altri lembi della stessa valvola: e all'esame istologico con la colorazione al cresilvioletto risulta ricco di sostanza cromotropa nella quale sono disseminate irregolarmente poche cellule con prolungamenti sottili, così da dare immagini somiglianti al tessuto mucoso. Negli altri lembi valvolari la reazione metacromatica è più debole e incostante. (La ricchezza di S. C. nel cane appare, così, come una peculiarità di specie).

Infine spetta al CASTELFRANCHI il merito di aver richiamato l'attenzione sul comportamento della S. C. delle valvole cardiache in quella speciale alterazione descritta dal PE-

PERE come « *edema cuspidale* ». Essa è stata riscontrata dal PEPERE a preferenza nel pizzo aortico della mitrale, per lo più in soggetti giovani, e, senza eccezione, in preda a intossicazione cronica, prevalentemente tubercolare. All'esame microscopico della valvola, oltre ad assenza di fatti flogistici, si notano alterazioni consistenti in un divaricamento delle fibrille dei fasci interlaminari, alterazioni delle fibre elastiche, e delle fibrille muscolari atrio-valvolari (del KÜRSCHNER).

Il CASTELFRANCHI nota che, tra i suoi casi, presentava il quadro dell'edema cuspidale il lembo della mitrale, prelevato da un bambino di 14 mesi, soggiaciuto a polmonite franca: in tale lembo era evidente ed intensa la reazione metacromatica al cresilvioletto.

È da prendere atto di tale reperto, e da ripeterne la ricerca su numerosi casi, come suggerisce lo stesso CASTELFRANCHI (e come, già prima che mi fosse nota tale osservazione, io avevo iniziato, raccogliendo alcune valvole con edema cuspidale, insieme ad altro vario materiale anatomico). A me sembra che il reperto trascenda il significato di un completamento di conoscenze su di una determinata alterazione anatomica.

In quanto che l'interpretazione della importante lesione descritta dal PEPERE, porta ad assegnarle, non certo il valore di un semplice edema collaterale od infiammatorio, mancando i segni così della flogosi come di disturbi di circolo; ma invece piuttosto quello di un edema discrasico per le condizioni dei soggetti in cui la lesione fu repertata. Però ove si rifletta che il PEPERE tende ad ammettere che l'alterazione da lui descritta possa portare all'istituirsi di una vera cardiopatia cronica valvolare, a me pare che — in accordo anche con analoghe concezioni attuali riferentisi a processi simili — vada esclusa l'interpretazione di un fenomeno puramente degenerativo, nell'edema cuspidale.

Forse si svolgono, invece, nelle valvole così alterate, disturbi trofici, legati alle condizioni di depauperamento dei soggetti, con prevalenza di tessuti meno differenziati: di qui un aumento di spessore della valvola, connesso dapprima con un ispessimento della sostanza fondamentale (ivi cromotropa) (1), al quale potrebbe seguire una riduzione della stessa (come suole accadere, per lo più, quando si verifica, in primo tempo, un aumento della S. C.) con sostituzione di materiali fibrosi connettivali ed elastici; in altre parole un esito in sclerosi dei lembi valvolari, con le ordinarie conseguenze di difettosa prestazione funzionale.

Senza permettermi di insistere troppo sulla eventualità di una interpretazione, ho creduto di segnalare quanto interesse desti l'alterazione descritta dal PEPERE, nella considerazione della S. C., alla luce delle moderne concezioni sul mesenchima, ribadite anche recentemente (1929) da HUECK.

* * *

Per completare la rassegna delle sedi ove è stato rinvenuto tessuto cromotropo, si può ricordare che SCHULTZ descrive una S. C. nei tessuti embrionali (cordone ombelicale) e in tessuti patologici (e cioè nel connettivo di tumori, nei reni grinzi, e infine nella amiloidosi della milza e del fegato). Tale A. ritiene anzi che vi sia una affinità tintoriale, ma anche una affinità chimica, tra amiloide e S. C., che sarebbe un corpo amiloide-simile.

Questi rapporti devono essere ancora studiati, sia perchè altri AA. (LIFTEN e MICHAELIS) hanno avuto risultati opposti e cioè la colorazione in bleu della sostanza amiloide, col cresilvioletto; sia perchè essi stanno forse alla radice del problema della S. C.

(1) In accordo con le vedute di LAGUESSE circa la struttura lamellare della sostanza fondamentale del tessuto connettivo lasso, il MOREL sostiene che nell'edema del tessuto connettivo si abbia raccolta di liquido negli spazi interstiziali, ma anche un vero e proprio rigonfiamento delle lamelle di sostanza fondamentale.

Ssolowjew ha osservato una colorazione metacromatica nella capsula e nelle trabecole della milza.

In tali reperti bisogna distinguere ciò che è colorazione metacromatica di un tessuto o parte di tessuto, e ciò che è propriamente « tessuto mucoide » (nel senso di BIJÖRLING); quest'ultimo va inteso cioè come una sostanza vivente che, nelle pareti vasali, rappresenta con ogni verosimiglianza un residuo del primitivo tessuto mesenchimale dell'« accessoria del vaso ».

Anche se si voglia identificare — come fanno alcuni autori — il tessuto cromotropo delle pareti vasali con una sostanza fondamentale, questa ha, secondo la massima parte degli istologi moderni, il valore di una sostanza protoplasmatica indifferenziata che « morfologicamente non è, per lo più, nettamente delimitabile di fronte alle cellule connettivali » (HUECK, 1929).

In alcuni casi speciali, come per esempio nella polpa dentaria, questa sostanza fondamentale, amorfa, omogenea, sembra essere veramente continua; ma in generale viene ammesso che essa sia costituita, anche appearing amorfa, da membrane o lamelle distinte, larghe e sottili, omogenee e trasparenti, disposte a strati l'una sopra l'altra (LAGUESSE 1921, MOREL 1924). Le fibre sarebbero contenute nella membrana, mentre le cellule lo sarebbero forse in parte, ma si troverebbero per la maggior parte addossate alle superficie delle lamelle (nel connettivo lasso ordinario). Tale costituzione della sostanza amorfa omogenea fondamentale si rivelerebbe con speciali artifici, quali la sopracolorazione e il prosciugamento di preparati per dilacerazione, e la osservazione non frontale ma di taglio.

« La natura chimica, della sostanza fondamentale amorfa (del connettivo lasso ordinario) è sconosciuta. Però è probabile che essa consti in massima parte, come la sostanza cementante che tiene insieme le fibrille delle fibre collagene, di mucina o di mucoidi » (MAXIMOW).

Non è noto con sicurezza a che cosa sia legato il fenomeno della metacromasia. Ma se esso dipende, come pensa Ssolowjew, insieme ad altri AA., dalla presenza dell'acido condroitinsolforico, o di suoi composti, è spiegabile che si ritrovi una colorazione metacromatica anche in altri tessuti — oltre quello « mucoide » — dove quell'acido sia presente: così per esempio si colorano metacromaticamente le fibre collagene della cornea, e, come si è visto, il tessuto, ricco di una fitta rete elastica, della capsula e delle trabecole della milza.

Un tessuto speciale, ma affine al « mucoide » di BIJÖRLING, è quello descritto da TRETJAKOFF nello scheletro del cuore (1916), e nel grasso epidurale, con il nome di tessuto « candroide ».

Vanno tenuti distinti dalla sostanza cromotropa i tessuti che si trovano come *formazioni transitorie* in alcune sedi dell'*organismo embrionale*, per esempio nel sottocutaneo; il tessuto della gelatina ombellicale di WARTON, il tessuto della piastra coriale della placenta (descritto da SCHULTZ, 1922): i quali tutti danno reazione metacromatica, ma hanno una costituzione isto-

logica, ben definita e distinta, con presenza di elementi cellulari peculiari, e sono compresi nella denominazione di « tessuto gelatinoso ».

f) *Significato del tessuto mucoide.*

Da quanto sono venuto esponendo, risulta che il tessuto mucoide, o S.C. delle pareti vasali, debba essere considerato come un costituente normale della parete e non espressione di una degenerazione della parete vasale. Il criterio di normalità non si identifica con quello di un reperto costante in ogni tipo di vaso sanguigno, in ogni epoca della vita, e in ogni stato funzionale dello stesso. Anzi risulterebbe (per esempio dalle ricerche del COSTA) che nelle arterie di tipo elastico non si riscontri metacromasia negli ultimi mesi di vita fetale e nel periodo dell'infanzia.

Sarà opportuno però di completare la ricerca della S. C., in ispecie nelle arterie di tipo elastico, con estese osservazioni su di un materiale sempre più abbondante. Anzitutto per definire le ragioni per cui non sempre coincidono reperti dei vari ricercatori ed anzi alcune volte diversificano. Inoltre per indagare e per cercare di stabilire come e perchè, attraverso quali modificazioni del tessuto cromotropo, avvenga che da una fase come quella dei primi mesi della vita embrionale, in cui è accertata la presenza di S. C., si arrivi al periodo della vita adulta nella quale si nota un progressivo aumento della stessa, attraverso una fase intermedia nella quale la S. C. è scarsa o anche assente, secondo taluni AA.

Per le arterie di tipo muscolare il reperto di sostanza cromotropa sarebbe positivo in ogni età della vita.

Il carattere di costituente « normale » della S. C. nelle pareti vasali è suffragato dalle osservazioni metodiche condotte nei vasi sanguigni di molte classi di vertebrati, dalle quali risulta, anche per essi, la presenza di sostanza cromotropa. Inoltre risulta dalle ricerche della WOLKOFF che anche nelle pareti vasali degli animali la S. C. aumenta di quantità, parallelamente all'età.

Quest'ultimo dato di fatto, anzi, è utilizzato dalla WOLKOFF come indizio della grande importanza che debba essere attribuita alla sostanza interstiziale cromotropa per la *nutrizione* del vaso.

Si può rilevare come le sostanze interstiziali con contenuto di condro-mucoide si rinvenivano, di regola, in quei tessuti che non sono provvisti di vasi sanguigni, e che vengono nutriti per diffusione dai tessuti vicini (strati interni delle grandi arterie, valvole cardiache, cornea) (SSOLOWJEW). A sua volta, la presenza di acido condroitinsolforico è stata riscontrata in quei tessuti che posseggono un fitto intreccio di fibre elastiche.

« Verosimilmente — osserva TRETIAKOFF, citato da SSOLOWJEW — la comparsa di questo acido nella S. C. sta ad indicare speciali compiti meccanici, che quest'ultima deve assolvere in tali tessuti distensibili ».

Oltre alla funzione di nutrizione del tessuto mucoide per la parete vasale, e ai compiti meccanici, desunti, per esso, dalla presenza di acido condroitin-

solforico (comune ad altri tessuti che quei compiti assolvono), a me sembra che non sia stato rilevato finora come, nella parete dei vasi sanguigni, il tessuto mucoide o sostanza cromotropa possa assolvere egregiamente a una *funzione di « resistenza alla pressione »*, che qui è specifica dell'organo, cioè alla pressione del sangue: e ciò tenendo conto della sua struttura istologica. Infatti, se si tiene presente la struttura che viene attribuita, in istologia generale, appunto ai tessuti che hanno per compito principale quello di resistere ad una pressione, a me pare che risalti la somiglianza tra il tessuto cromotropo delle pareti vasali e uno dei due tipi dei tessuti di resistenza alla pressione (*« tessuti di sostegno »*, secondo SCHAFFER).

In questi, la resistenza alla pressione è esplicata: nell'uno di essi da cellule vescicolose, le cui membrane sono tese dalla pressione di turgore del liquido contenutovi (*« tipo cordoide »* di tessuto di sostegno); nell'altro, la resistenza alla pressione è fornita da un tessuto caratterizzato essenzialmente da una abbondante sostanza fondamentale vischiosa, per lo più contenente muco, da poche cellule ramificate, e da rivestimenti limitanti, resistenti alla trazione, dai quali si dipartono formazioni fibrillari che attraversano l'interno.

Ora nel tessuto mucoide, considerato nei suoi intimi rapporti con l'apparato elastico del vaso ritroviamo la struttura del secondo dei tessuti di sostegno descritti. Vediamo cioè alternarsi le lamelle elastiche (che corrisponderebbero alle superfici limitanti resistenti alla trazione) con gli spazi riempiti di sostanza fondamentale prevalentemente mucosa, attraversata qua e là dalle fibrille che si portano da una lamella elastica all'altra.

Una funzione di resistenza alla pressione del sangue da parte del tessuto mucoide nelle pareti vasali, completerebbe le prestazioni degli altri due costituenti delle pareti stesse, cioè il tessuto elastico e il muscolare, quali ci sono state chiarite recentemente dalle brillanti ricerche di BENNINGHOFF (1927). Secondo questo A. l'apparato elastico per sè stesso sta ad equilibrare tutte le variazioni di forma prodotte dalla distensione passiva: e sopprimerebbe a controbilanciare alle ordinarie oscillazioni del periodo sistolico-diastolico; mentre le fibre muscolari lisce, prendendo diretto attacco sulla impalcatura elastica del vaso agirebbero come « muscoli di tensione ». Per questo fatto, col variare del tono dei muscoli, e con le variazioni attive della lunghezza degli stessi, viene regolata, in un modo variabile, la *resistenza alla distensione* delle membrane elastiche.

Così, a loro volta, questi muscoli esercitano una influenza sulla pressione sanguigna, e così diviene variabile la resistenza complessiva della parete vasale, anche senza contemporanea modificazione del calibro del vaso. Nella muscolatura del vaso il BENNINGHOFF vede il necessario regolatore per le modificazioni della pressione, durature o transitorie (pressa addominale, eccitamenti psichici).

Concludendo, mentre il tessuto elastico per sè stesso, e in dipendenza del suo apparato di tensione (sistema muscolare), eserciterebbe la funzione

di resistenza alla distensione delle pareti vasali, al tessuto mucoide o sostanza interstiziale cromotropa potrebbe spettare il compito di *resistenza alla pressione del sangue* (1).

Questo modo di considerare una possibile funzione di resistenza alla pressione come propria del tessuto mucoide, potrebbe fornire un elemento di chiarimento all'aumento di massa che si osserva a carico dello stesso tessuto parallelamente al progredire dell'età, e forse anche ai suoi rapporti con il processo di arteriosclerosi. Come è noto esistono passaggi insensibili tra le modificazioni indotte dall'età, nei tessuti delle pareti vasali, e i loro fenomeni di degenerazione (come osserva, recentemente ancora, lo HUECK).

Nella sostanza cromotropa si verificano, inoltre, nella arteriosclerosi, le *deposizioni di lipoidi* e di *calce*, forse condizionate a speciali attributi della sostanza stessa. SSOLOWJEW fa però notare che si verificano in genere depositi di sostanze lipoidi nei tessuti interstiziali contenenti mucoidi o condromucoidi, condizionati dalla « localizzazione di vie di circolazione della linfa vasale nella sostanza interstiziale (condromucoide della parete vasale, tendomucoide dei tendini, corneamucoide della cornea »).

I problemi riguardanti la *istogenesi della S. C. delle pareti vasali* toccano dell'essenza della sostanza del tessuto stesso: ma le osservazioni, pure numerose e importanti, di carattere embriologico istogenetico e sperimentale non sono ancora tali da offrirci una spiegazione univoca della posizione attuale e delle capacità potenziali del tessuto che c'interessa.

Certo più di un indizio fa presumere che il tessuto cromotropo delle pareti vasali abbia « verosimilmente rapporti di istogenesi con il mesenchima embrionale che forma l'accessoria del vaso » (COSTA) e nella quale — e dalla quale — si originano per consenso unanime gli elementi della parete vasale. A me sembra che il tessuto cromotropo venga così a identificarsi con il tessuto fondamentale indifferente, chiaramente descritto da HUECK nella parete vasale, anche dell'adulto.

Il COSTA ammette pure questo rapporto quando ritiene che « almeno nelle arterie ipoplasiche » la sostanza mucoide debba essere considerata come l'indice di una difettosa differenziazione del tessuto fondamentale di HUECK. Soltanto che qui invece (d'accordo col CELLINA, col CILOTTI e altri osservatori) si ritiene fisiologico — in una determinata misura — il persistere del tessuto mucoide o cromotropo anche nelle arterie *normalmente* costituite.

Discussi sono i rapporti del tessuto cromotropo con il tessuto elastico e col tessuto connettivale; mentre alcuni AA. (SCHULTZ, e forse il maggior numero) ritengono prevalenti quelli con il tessuto elastico, altri AA. inclinano

(1) Il concetto da me qui esposto circa tale possibile funzione della sostanza mucoide nella parete vasale, come di resistenza alla pressione del sangue, mi sembra coincidere con quanto ho trovato esposto (riuscendomi noto solo dopo avere terminato la presente rassegna) in un lavoro del BENEKE: che cioè la sostanza cromotropa, per la viscosità che dobbiamo attribuirle, deve servire come utile ricettore degli scuotimenti pulsatori del sangue circolante, sulla parete vasale; e che quindi essa « sicuramente modera tali azioni d'urto in confronto delle cellule della parete vasale » (*Beitr. path. Anat.*, 87, 1931).

a ritenere più intimi e diretti quelli con il connettivo (Ssolowjew). Inoltre risulta da lavori sperimentali come, nella rigenerazione delle pareti vasali, si noti uno stretto legame tra aumento della S. C. e proliferazione di cellule muscolari (Ssolowjew, 1926). A questo proposito è interessante il ricordo dei rapporti che modernamente si ammettono tra le cellule muscolari lisce e il connettivo interposto; il quale si origina, come le cellule muscolari stesse, dal mesenchima, e perciò « appartiene altrettanto bene alle cellule muscolari come ai fibroblasti del tessuto, talora molto scarsi » (STUDNIČKA, *Trattato di Möllendorff*). Interessante è una recente osservazione di FLORIAN, proprio nella muscolatura liscia dei vasi del cordone ombelicale dell'uomo, in quanto che tra le cellule muscolari avrebbe trovato uno stroma, che le tiene unite, quasi privo di fibroblasti; le cellule muscolari appaiono come incapsulate di fronte allo stroma. La scarsità, o l'assenza di nuclei, e il rapporto diretto di questo stroma con le cellule muscolari lisce della parete del vaso lo fanno assomigliare grandemente al tessuto interstiziale di cui ci occupiamo.

Sulla capacità elastico-formativa del tessuto fondamentale cromotropo si è insistito da varie parti. Ma ove si pensi come — secondo il concetto di numerosi ricercatori, e la chiara dimostrazione datane dal BATTAGLIA (1930) per le pareti vasali — la neoproduzione elastica si stabilisce secondariamente a una fase d'impregnazione collagena, s'intende vieppiù la complessità di tali problemi istogenetici, e la erroneità o la non sufficiente fondatezza di opinioni esclusive, premature.

Tali rapporti dovranno risaltare, se mai, dalla considerazione complessiva dei dati di osservazione sul comportamento della S. C. nelle pareti vasali, in condizioni patologiche e sperimentali. È anche da tenere presente come i rapporti eventuali — e certo esistenti con determinate modalità — tra S. C. e tessuto elastico delle pareti vasali, sia da presumere che non siano identici a quelli tra tessuti fondamentali, in genere, e strutture elastiche in questi differenziesi. Infatti il diverso comportamento, di fronte alla *colorazione vitale*, dei sistemi elastici dei vasi sanguigni e di quelli di altri organi (per esempio il polmone) — quale è emerso dagli studi di DE VECCHI e COSTA — « rappresenta forse la espressione più elementare di diversità fisiomorfologiche » (DE VECCHI e COSTA) tra quei differenti sistemi elastici.

II. — CONDIZIONI PATOLOGICHE.

Senza presumere di compiere una rassegna completa dell'argomento riferirò in maniera possibilmente concisa i dati riferentisi ad alcune osservazioni più tipiche al riguardo, e con speciale riferimento a lavori di AA. italiani.

a) *Ipoplasie arteriose.*

Il COSTA ha osservato che nelle arterie di tipo elastico affette da ipoplasia elastica o elastico-muscolare, la S. C. ha nella parete vasale una estensione molto più ampia che in quelle non ipoplasiche. Mentre in quest'ultime la S. C.

si trova (« quando è presente » osserva il COSTA) solo nel terzo interno della media e in forma di sottili strie addossate alle lamelle elastiche — oltre che nell'intima come una suffusione metacromatica —, nelle *arterie ipoplasiche* la metacromasia è diffusa a tutta la media e riempie interamente gli spazi interlamellari a guisa di larghe falde: queste talora hanno più intimo rapporto con le fibrocellule muscolari che con le lamelle elastiche.

Gli elementi elastici in sè stessi non sono alterati: e nulla porta a ritenere la mucoide quale esponente di un fatto degenerativo, nè vi sono indizi per ammettere una dipendenza di essa, in senso istogenetico, dalle fibre elastiche (COSTA).

Il COSTA vede in questo reperto l'espressione di un fenomeno malformativo in rapporto cioè a una difettosa differenziazione del tessuto fondamentale indifferente (nel senso di HUECK).

Il CELLINA ha confermato i reperti del COSTA studiando un notevole numero di aorte ipoplasiche di soggetti morti per tubercolosi polmonare; aggiunge particolari di osservazioni interessanti come quello di una speciale abbondanza di S. C. attorno ai « vasa vasorum » dello strato esterno della media. Ciò accade corrispondentemente all'esistenza di vaste lacune disposte parallelamente al decorso del vaso e riempite da una sostanza amorfa che dà le reazioni caratteristiche della cromotropa: questo particolare di struttura manca nelle arterie di costituzione normale, perchè il tessuto elastico è strettamente addossato ai « vasa vasorum ».

Il CELLINA si associa al COSTA nel ritenere che la interpretazione più probabile per spiegare il reperto di abbondante S. C. nelle arterie con ipoplasia elastica sia quella di un fenomeno malformativo. Ritiene invece che il reperto di S. C., nei limiti fisiologici, nelle pareti arteriose, non si possa considerare come vuole il COSTA « una nota anomala lieve e frequente ». E osserva acutamente che ammettendo la S. C. come un costituente normale della parete vasale, l'abbondanza di S. C. nelle arterie con ipoplasia elastica o elastico-muscolare potrebbe anche avere un significato di un fenomeno semplicemente compensatorio. (Però ritiene egli stesso più verosimile l'ipotesi di una espressione malformativa per le arterie ipoplasiche).

b) *Stati infettivi acuti e cronici.*

Si può dire che l'avvio allo studio delle speciali modificazioni delle pareti vasali nelle malattie infettive fu dato dai lavori di WIESEL (1920 e 1921), il quale affermò che nelle malattie infettive che si accompagnano a debolezza di circolo e nelle affezioni del cuore, oltre che nel grave marasma, si trovi un « *edema della tunica media* » dei vasi.

STERNBERG contraddisse i rapporti enunciati da WIESEL e fece osservare che il reperto descritto è frequentissimo nelle più diverse malattie dell'uomo e si riscontra anche negli animali; e sospettò che si trattasse di una alterazione post-mortale.

SEGRE e KELLNER ricercarono, nel laboratorio di STERNBERG, il re-

perto di WIESEL in numerosi casi (63), tratti da individui di sesso diverso, delle più diverse età, e deceduti per svariate malattie.

Trovò il reperto positivo in 53 casi (84 %), consistente in una sostanza omogenea o finemente granulosa che riempie gli spazi interposti tra i fascetti muscolari della media, e che coll'emallume-eosina, si colora sempre più intensamente (coll'emallume) del protoplasma delle fibre muscolari.

Il SEGRE, ordinando i suoi casi, a seconda dell'intensità del reperto trovò: che esso è più abbondante negli individui di età avanzata, scarso nei giovani, scarsissimo e talora assente nei bambini; che globalmente è un reperto frequente; che non dipende dalla specie di malattia alla quale hanno soggiaciuto i pazienti.

SEGRE e KELLNER fanno osservare anche come non si noti, sul reperto, alcuna influenza del lasso di tempo trascorso fra la morte e l'autopsia, e rispettivamente il prelevamento dei pezzi. Stabilirono inoltre alcuni esperimenti per vedere se potessero dar base al concetto che si trattasse di una penetrazione post mortale di liquido nella parete vasale.

Gli esperimenti ebbero risultato negativo. Gli AA. concludono proponendo la spiegazione che l'alterazione, descritta da WIESEL, sia dovuta a una spremitura del plasma operata dalle contrazioni agoniche o terminali della muscolatura vasale. Mi sembra non azzardata l'ipotesi che nel reperto di Wiesel, così bene illustrato nel suo determinismo da SEGRE e KELLNER, possa vedersi la prima descrizione della sostanza interstiziale delle pareti vasali quale l'intendiamo oggi come costituente normale, per lo meno frequentissimo, delle stesse e quale ci si rileva caratterizzato dalla cromotropia di fronte a sostanze coloranti metacromatiche.

Infatti i due AA. descrivono la sostanza, omogenea, interposta alle fibre muscolari; ne stabiliscono la indipendenza dal genere di malattia; ne rilevano il reperto globalmente assai frequente; e ne indicano nettamente un aumento progressivo con il progredire della età.

Da queste ricerche mi pare anche che risulti normativo il rilievo della fallacia nei rapporti che si era creduto constatare fra « edema » e malattie infettive (e del circolo).

A questo « edema » del WIESEL mi sembra difficile omologare quello ottenuto dall'ARESU in tentativi sperimentali di riproduzione dell'arteriosclerosi nei conigli, nei quali l'ARESU aveva certamente indotto modificazioni delle pareti vasali, a opera della trinitrina associata alla adrenalina: la mucoide sarebbe, secondo ARESU, in relazione con modificazioni determinate nelle pareti arteriose dalla azione inibitrice sul tono vasale esercitata dalla trinitrina: la espressione della composizione chimica o dello stato chimico-fisico del liquido edematoso si troverebbe nella metacromasia che assumono, di fronte alle sostanze coloranti adeguate, le aree di tessuto imbibite (*edema tossico di Aresu*).

Questo A. esclude che la S. C. rappresenti un costituente normale delle pareti vasali, e mette anche in dubbio che esista una sostanza mucoide come

espressione degenerativa univoca, ritenendo piuttosto che, sotto quella denominazione, si sia compresa la risultante di momenti diversi, quali le alterazioni diverse indotte nel connettivo dall'edema cronico, la degenerazione ialina, e le deposizioni di saponi di calce e di acidi grassi.

TARANTINO si riallaccia alle idee dell'ARESU e, da ricerche sistematiche condotte su 30 *arterie basilari* nell'uomo, ha creduto di aver riscontrato un rapporto di maggior frequenza tra reazione metacromatica della parete vasale e malattie infettive acute. Rifiuta alla sostanza mucoide una fisionomia chimica ben definita ritenendola espressione di una « degenerazione mucosa un po' anormale, per così dire, forse per il sovrapporsi di altri perturbamenti ». Sottolinea il mancato reperto di S. C. in un certo numero di casi nell'arteria basilare, in contrasto con l'opinione di coloro che pensano che la S. C. sia un costituente normale delle arterie di tipo muscolare. (Mi sembra che non sia stata finora prospettata la eventualità di una scomparsa della cromotropia, come espressione di uno stato patologico della S. C.).

Il numero delle osservazioni del TARANTINO, per quanto già notevole come materiale di studio personale, è sempre, forse, esiguo in confronto ai grandi numeri, ai quali, credo, sia necessario riferirsi per rilievi di carattere più che altro statistico. Solo in tal caso si potrà stabilire un rapporto come di causa ad effetto, per esempio in riferimento al comportamento della S. C. delle pareti vasali nelle malattie infettive. Si può rilevare altresì che nelle osservazioni stesse del TARANTINO la metacromasia della arteria basilare era assente anche in casi di malattia infettiva (caso 7, 11, 12, 24); o viceversa si rivelava positiva in soggetti deceduti per altra causa che una malattia infettiva (caso 1, 2, 18, 20).

Degno di nota è il reperto negativo per la metacromasia che ebbe ad osservare il TARANTINO in casi di tubercolosi (caso 4, 6, 14, 26), dove si sarebbe potuto supporre un reperto abbondante di S. C. (dato che la ipoplasia vasale, presente, in genere, nei tubercolosi, interessa, oltre l'aorta, altri territori vasali: qui, la basilare).

Il TARANTINO ha poi esteso le sue ricerche esaminando animali di laboratorio infettati sperimentalmente o intossicati con vibrione settico, *b. perfringens*, tossine tubercolari, e animali trattati con catrame. I reperti ottenuti furono incostanti, come conclude l'A. stesso. Quelli positivi hanno indotto l'A. a ritenere che la iniezione ad animali di laboratorio (cavie e conigli) di tossine e di brodo-colture di germi possa determinare la comparsa di sostanza mucoide nella parete vasale: tale conclusione potrà essere accettata soltanto con la riserva di sottoporla a una estesa riprova, e di associarla a uno studio pure esteso sulle condizioni della S. C. nelle pareti vasali di questi animali da esperimento, in circostanze normali.

L'interesse che destano i risultati del TARANTINO è intuitivo. Essi infatti hanno costituito il punto di partenza per ricerche di controllo del CELLINA (1931). Questo A. ha esaminato ben 50 aorte di soggetti da 6 mesi di età fino

a 45 anni, scegliendo questo termine, artificioso, come osserva l'A., ma certamente rispondente allo scopo pratico di eliminare dal materiale di studio l'inclusione di aorte arteriosclerotiche: la causa di morte dei soggetti in esame fu sempre una malattia infettiva acuta o cronica. Studiò pure casi di controllo, di soggetti morti per cause estranee a tossi-infezioni. Di ogni caso furono esaminati un segmento dell'aorta ascendente, uno dell'aorta toracica e uno dell'addominale. Oltre a vari dati originali emersi dallo studio del CELLINA — e in parte già riferiti — qui ricorderò soltanto che questo A. ha potuto escludere un'« influenza degli stati infettivi sulla comparsa della cromotropia vasale ».

Infatti la distribuzione della S. C. corrispondeva a quella descritta dagli AA. come reperto tipico nelle varie età della vita, così nei casi di controllo come nelle aorte dei soggetti deceduti per malattie infettive (tubercolosi, polmonite, broncopolmonite, tifo, dissenteria amebica, difterite, morbillo, erisipela, meningite, peritonite purulenta; forme enteriche varie, endocardite lenta).

Dalle conclusioni generali del CELLINA risulta: essere la mucoide un componente normale della parete vasale; non avere gli stati tossici infettivi generalizzati influenza alcuna sulla metacromasia delle pareti vasali.

Lo stesso andamento delle ricerche di TARANTINO e di CELLINA per le pareti vasali, si ripete per quelle del CASTELFRANCHI e del CILOTTI per le *valvole cardiache*. Il CASTELFRANCHI da osservazioni istituite sopra il pizzo posteriore della valvola mitrale di 20 soggetti deceduti per malattie infettive — e dei quali la valvola presentava sempre un ispessimento di medio grado — ha creduto di poter concludere: che il reperto di mucoide non possa considerarsi come elemento normale costante della valvola; che esso è frequente nelle valvole ispessite; che non è in rapporto con l'età dei soggetti, nè con modificazioni dell'apparato elastico della valvola; che sembra favorito dalle malattie infettive; che predilige, infine, i tratti di valvola « ove si scorge un divaricamento per imbibizione degli elementi costitutivi del tessuto » e dove la sostanza « liquida » interstiziale presenta più intensa metacromasia, sotto forma di granuli e di piccoli blocchetti. Concorda con le idee esposte dal TARANTINO e ispirate ai reperti dell'ARESU.

Inoltre il CASTELFRANCHI stabilisce alcuni esperimenti, inoculando, per via endovenosa o sottocutanea, una cavia, con una emulsione in brodo di coltura di *bacterium coli* uccisa al calore; e due cavie con coltura in brodo uccisa al calore di bacilli dissenterici, varietà Shiga-Kruse: tutte e tre le cavie vennero sacrificate al 14° giorno dall'inizio dell'esperimento e dopo due giorni dell'ultima iniezione. Ne ottenne il reperto di un colorito roseo metacromatico limitato ad alcuni tratti dei lembi valvolari; e in due cavie un isolotto del miocardio colorato metacromaticamente nella sostanza fondamentale interposta alle fibre muscolari. Conclude per la analogia coi reperti ottenuti dal TARANTINO nei vasi sanguigni.

Il CILOTTI (1932) prelevò il proprio materiale di studio (estendendo la

ricerca, oltre che alla mitrale, alle valvole aortiche) da soggetti di età quanto mai varia e deceduti per le cause più diverse. Distinse il proprio materiale in due gruppi: valvole normali e valvole ispessite. Rilevò che la S. C. costituisce in ogni età della vita un elemento normale nello strato posteriore delle valvole aortiche e mitralica; che lo strato anteriore delle stesse è occupato da sostanza mucoide solo nei primissimi periodi della vita; venendo poi sostituita da tessuto connettivo fibroso più o meno ricco di fibre elastiche; ed infine che quando si stabiliscono ispessimenti valvolari si ha ricomparsa di sostanza mucoide in coincidenza con le prime fasi di sviluppo di tali ispessimenti, rimanendo poi conservata, almeno per un certo periodo di tempo, nelle parti profonde degli ispessimenti stessi. Circa il rapporto tra metacromasia delle valvole e processi tossi-infettivi acuti o cronici il CILOTTI lo nega.

c) *Periarterite nodosa*.

Il reperto relativo al comportamento della S. C. nelle pareti vasali, in questa forma morbosa, è stato studiato dalla COMEL-BERNARDO nel suo noto lavoro (1928). Il particolare interesse, che desta questa malattia, è dato dal fatto che si tratta di un processo morboso infettivo che colpisce il vaso stesso, e che — come è già stato notato — gli ispessimenti dell'intima hanno in tale malattia una grande somiglianza con gli ispessimenti consecutivi a lesioni delle pareti arteriose.

Nel caso studiato dalla COMEL, il reperto si riferisce a un ramo terminale di una coronaria del cuore: nei preparati colorati con il cresilvioletto, l'avventizia non presenta colorazione metacromatica, ma è ispessita per essudazione di fibrina, e per infiltrazione leucocitaria; la media — nel segmento ove era sede del processo infiammatorio — appariva interamente colorata in rosso porpora, con nuclei distribuitivi colorati in viola e priva di fibre elastiche; l'intima, ridotta a uno strato sottile, appariva completamente rossa; ma in un tratto a immediato contatto con il processo flogistico, « che vi giunge dall'avventizia » si continuava direttamente con una massa neoformata all'interno del lume vasale: l'Autrice rileva trattarsi di un processo di endoarterite oblitterante, di cui il tessuto viene colorato metacromaticamente in rosso porpora, con aspetto omogeneo, e numerosi nuclei fortemente colorati in viola.

Mi sembrano di particolare rilievo in questa osservazione della COMEL: la cromotropia del tessuto di neoformazione connettivale che occupa i segmenti della media dove la tessitura del vaso è stata intaccata dal processo infiammatorio, con disorganizzazione, e poi scomparsa, delle fibre elastiche; e la metacromasia a carico del tessuto neoformato nell'intima occupante il lume vasale, con i caratteri del processo così detto di endoarterite oblitterante.

A questa osservazione intorno alla cromotropia devono aggiungersi i rilievi di FABRIS ANGIOLO e F. VITALI in uno studio accurato sulla periarte-

rite nodosa (1932), dove si afferma: « non si vedono nella parete delle arterie lese vere metacromasie come è caratteristica nella arteriosclerosi. Soltanto nei nodi in avanzata e integrale necrosi fibrinosa appaiono le zolle ialine nella ganga centrale ».

d) *Sifilide delle arterie.*

La COMEL-BERNARDO ha portato un contributo originale allo studio della S. C. in tale lesione arteriosa. L'Autrice ha constatato nell'aorta di venti giovani soggetti sifilitici con i segni dell'aortite luetica un aumento della sostanza metacromatica nella media del vaso. Essa raggiungeva anche gli strati esterni della tunica, quando il processo sifilitico risultava intenso e avanzato. Nei detti tratti le fibre elastiche appaiono rigide cioè non flessuose, e in qualche punto spezzettate; dove la S. C. appare nei limiti consueti, anche le fibre elastiche presentano i loro caratteri normali. Nella tunica media si notano focolai di sclerosi disseminati, con intensa reazione metacromatica, e con disposizione in vortici delle fibre che li costituiscono. L'intima iperplastica risulta colorata sempre metacromaticamente; appare scolorata soltanto dove si è stabilita la degenerazione grassa o ialina; nell'intima ispessita sono, in genere, mancanti o scarsissime le fibre elastiche.

Ma il rilievo del tutto originale della COMEL è quello della cromotropia dell'intima ispessita dei *vasa vasorum*, cromotropia, che talora si estende anche agli strati più interni della media.

BIJÖRLING aveva già accennato (come nota la stessa COMEL) che « nelle aorte sifilitiche, così di individui giovani, come di soggetti avanzati in età, si trovano disseminate nella media aree metacromatiche, e corrispondentemente le fibre elastiche vi appaiono frammentate o distrutte ».

La COMEL considera l'aumento di sostanza cromotropa nella sifilide dovuto, nella media, a fatti di iperplasia attiva, ed a fatti di sostituzione del tessuto elastico e muscolare andato perduto per l'azione del processo luetico; nell'intima, al processo di iperplasia, proprio dell'arterite luetica. Esclude il carattere specifico della lesione, avendo rilevato che essa si verifica anche in altri processi (per esempio nella ectasia aortica senile), dove, nella misura in cui vengono distrutte le fibre elastiche e le muscolari, sono sostituite da un tessuto con caratteri di cromotropia. Ciò nonostante enuncia il sospetto che « verosimilmente il processo luetico favorisca lo stabilirsi di quelle condizioni fisico-chimiche che si traducono con la metacromasia ».

Nelle *sacche aneurismatiche* dovute a processi sifilitici si trova del pari un aumento della S. C. nelle parti che hanno sofferto una maggior distruzione per il processo luetico. Però sarà interessante, come nota l'Autrice, il confronto con reperti di sacche aneurismatiche di origine arteriosclerotica. Nelle *arteriole* di un rene grinzoso di origine sifilitica, la COMEL ebbe a rilevare completa metacromasia dell'intima e della media, lieve nell'avventizia. L'osservazione assume maggior risalto in confronto delle arteriole di reni sani, nelle quali la metacromasia era assente, e di quelle appartenenti a un rene con

nefrosclerosi primitiva non sifilitica, dove vi era solo un accenno alla metacromasia. Infine constatò aumento di S. C. nella *arteria basilare* e nella *meningeo media* in due casi di *paralisi progressiva*.

Per completezza riferisco il reperto di BIJÖRLING circa la *sifilide del cordone ombelicale*: le pareti dell'arteria ombelicale appaiono occupate da tessuto mucoide aumentato in confronto del normale: vi si trovano numerosi nuclei di leucociti, e nuclei muscolari, scarsi in alcuni punti, abbondanti in altri. L'A. interpreta tale aumento correlativamente al reperto normale di tessuto mucoide nei vasi del cordone ombelicale: in quanto che l'aumento di questo tessuto dovrebbe mettersi in relazione col fatto che, di solito, il processo sifilitico porta ad un aumento del connettivo. Tale aumento di connettivo (mucoide) passa inosservato con i comuni metodi di colorazione. Esso era spiccato in uno dei tre casi di BIJÖRLING, meno negli altri due: circa la intensità e la costanza del reperto, l'argomento potrebbe ancora formare oggetto di studio.

e) *Ectasia senile dell'aorta, e « fibrosi dell'età » delle arterie, di Stämmeler.*

Della prima ebbe ad esaminare tre esemplari, in soggetti di 73-75-80 anni, la COMEL-BERNARDO: osservò nelle pareti assottigliate, dei tratti dilatati dell'aorta, aumento della S. C. nella tunica media, insieme ad assottigliamento delle fibre elastiche, e atrofia delle fibre muscolari. Nell'intima la metacromasia era più o meno accentuata. —

STÄMMLER descrive come modificazione delle pareti arteriose legata essenzialmente alla evoluzione correlativa all'età del soggetto, l'aumento *diffuso* del connettivo nella tunica media delle arterie renale, splenica e cubitale. Considera tale aumento come espressione di una pura iperplasia connettivale, associata a proliferazione di fibre elastiche. Si stabiliscono inoltre fatti di iperplasia nell'avventizia.

Questa fase del processo, che può definirsi fisiologica, ha una sua durevole espressione nell'arteria cubitale, mentre nella splenica e nella renale si instaurano quasi contemporaneamente processi degenerativi della muscolatura e dell'elemento elastico, e, un aumento di connettivo, *a focolai*, con caratteri cicatriziali e non più iperplastici. Precedenti AA., ricordati pure dallo STÄMMLER, come lo SCHMIEDL, per l'arteria mesenterica superiore, e il KUMMEL, ebbero già a rilevare la esistenza di una « fibrosi della media »; ma STÄMMLER dà significato di alterazione legata all'avanzare della età alle degenerazioni che seguono alla fase puramente iperplastica.

STÄMMLER definisce l'alterazione da lui descritta come: « trasformazione fibrosa della muscolatura delle arterie ». L'A. non dà ragguagli circa il comportamento della S. C., nell'alterazione da lui descritta.

A questo proposito si trova in uno studio sistematico della HESSE sulle arterie della estremità superiore il rilievo: che così la sostanza interstiziale cromotropa come il connettivo sono scarsamente rappresentati nelle arterie

di tipo muscolare dell'arto superiore; che proporzionalmente la loro quantità va aumentando con l'età del soggetto; e che alla scarsità del reperto nelle dette arterie fa contrasto soltanto il tratto della omerale corrispondente alla *regione del gomito*. Ivi, e nella età matura, spicca una particolare ricchezza di sostanza interstiziale cromotropa, e rispettivamente di connettivo; nello stesso tratto « le singole fibre muscolari appaiono come murate e atrofiche, e in qualche punto mancano completamente ».

L'Autrice mette in contrasto questo suo reperto con quello di STÄMMLER in quanto questo A. avrebbe trovato grandi quantità di connettivo soltanto nelle arterie splenica e renale, mettendole in rapporto con la elevata pressione del sangue che circola in quelle arterie. La HESSE ritiene che non si possa invocare tale momento a spiegare la struttura da lei rilevata nell'arteria del gomito, e indica che se anche intervengano momenti meccanici debbano essere di natura diversa dalla pressione del sangue.

In una proposizione conclusiva di un lavoro sperimentale sul comportamento della S. C. nelle pareti arteriose, il SSOLOWJEW (1926) osservava che sarebbe stato importante perseguire lo studio della S. C. in rapporto alle alterazioni descritte come « fibrosi dell'età (STÄMMLER) » delle arterie.

Conseguenza della « degenerazione fibrosa » descritta da STÄMMLER, sarebbe, secondo lo stesso A., principalmente la dilatazione del lume dell'arteria, e cioè appunto quell'alterazione che si designa come « ectasia senile » delle arterie.

f) *Arteriosclerosi.*

Il tema dell'arteriosclerosi è così vasto che sarebbe temerario volerlo qui anche solo considerare partitamente nei suoi rapporti con la sostanza mucoide delle pareti vasali, esistendo già una notevole letteratura sull'argomento. Ci si può riferire in proposito alla completa monografia del VANZETTI (*loc. cit.*).

Assai recentemente l'ASCHOFF (1930) riassume in una definizione il concetto di arteriosclerosi come « un esaltato processo di usura delle arterie che si estende a tutta la vita, legato a deposizioni di determinati prodotti del ricambio, e che porta a una deformazione progressiva » dei vasi colpiti.

Risorge l'antica teoria di VIRCHOW, che vede nell'arteriosclerosi essenzialmente un processo di imbibizione delle pareti vasali da parte del plasma del sangue circolante o spremutovi dentro. Anche le concezioni di RIBBERT e di HUECK si accordano essenzialmente in tale interpretazione. ANITSCHKOW e la sua Scuola hanno dato il maggior numero di contributi alla riprova sperimentale di tale concezione, e con esito positivo.

Si sono indagati tutti i fattori del determinismo formale e causale dei processi di arteriosclerosi e la loro successione nel tempo: si sono considerati fattori fisici, come quelli della tensione delle pareti vasali e delle condizioni del torrente del sangue circolante, e fattori chimici quali quelli relativi allo stato generale di nutrizione dell'organismo e alla composizione chimica del plasma.

Ma l'importanza delle modificazioni delle sostanze fondamentali delle pareti vasali sono state in particolar modo messe in valore nella concezione di HUECK del processo arteriosclerotico; per quanto già prima se ne trovino precise indicazioni nei lavori di TORHORST, di VOIGTS, e di D'ANTONA e di MORIANI, tra gli italiani. Gli studi di JORES approfondirono vari momenti del processo arteriosclerotico.

MARCHIAFAVA, riassumendo (Congresso di Palermo, 1908) il risultato della propria esperienza, ha sostenuto che l'«arteriosclerosi debba riguardarsi come un processo a carattere essenzialmente degenerativo e iperplastico, in cui alle alterazioni regressive della parete seguono quelle produttive» (cit. da VANZETTI, *loc. cit.*).

Il quesito principale riguardante la parte che hanno le sostanze fondamentali nell'arteriosclerosi è di stabilire se siano alterate per una imbibizione della quale esse sono la sede, o se, non piuttosto, modificazioni primitive delle stesse non determinano la imbibizione loro, da parte di elementi circolanti nel plasma sanguigno.

Il VANZETTI, a proposito della sostanza interstiziale cromotropa — che tutti gli AA. trovano interessata nel processo di arteriosclerosi con un aumento di essa superiore a quello correlativo all'età — fa notare acutamente che è verosimile che una modificazione chimico-fisica della S. C. sia primitiva nel processo di arteriosclerosi: e che ad essa sia legata la deposizione di sostanze lipoidi e di calce che danno la fisionomia al processo. Il concetto da lui enunciato in via di ipotesi avrebbe per base così i risultati di alcune ricerche eseguite nell'Istituto di Anatomia Patologica da lui diretto (1928), come pure la considerazione che processi di steatosi e di calcificazione non si verificano in altri stati morbosi delle pareti vasali, dove pure si è constatato un aumento della sostanza cromotropa.

L'aumento della S. C., rilevato da tutti gli AA. nel processo di arteriosclerosi, potrebbe essere legato da una parte a fenomeni di ordine fisico-chimico, con risultato di un aumento di volume della stessa («rigonfiamento della sostanza cementante» di ASCHOFF; «disorganizzazione» di HUECK); d'altra parte a un vero accrescimento della stessa, in rapporto ai processi iperplastici che, come abbiamo visto, costituiscono pure uno degli elementi del processo di arteriosclerosi.

Consideriamo partitamente i rapporti della S. C. con i processi di iperplasia nell'arteriosclerosi, e quelli correlativi alle deposizioni di sostanze lipoidi e di calce nelle pareti vasali, caratteristiche di questo processo.

Nelle placche dell'*intima* arteriosclerotiche BIJÖRLING ha accuratamente descritto la esistenza di un tessuto mucoide cromotropo, come propria delle forme meno avanzate delle stesse; all'altro estremo si trovano le placche sclerotiche di tessuto connettivo denso, talora in degenerazione ialina. Tra le due forme si osservano, secondo BIJÖRLING, tutte le forme di passaggio e di combinazione. Ivi la commistione di tessuto mucoide e di tessuto collagene è

talora così intima, da non poter decidere agevolmente quale delle due prevalga: in quanto che le esilissime fibrille del tessuto mucoide avvolgerebbero i fasci spessi di collagene e la sostanza fondamentale imbeverebbe quest'ultimo tessuto. Si spiegano così i vari gradi di tingibilità, relativa alle colorazioni metacromatiche, e la varia tonalità di colore assunta da queste placche in confronto delle colorazioni specifiche per il collagene: infatti, con la fucsina acida-acido picrico, si notano talvolta colorazioni giallo-brune o di un rosa pallido, invece che rosso vivo, per una varia imbibizione del tessuto collagene con la sostanza mucoide. SLOWJEW si associa a questo concetto della imbibizione, secondo BIÖRLING.

SLOWJEW fa rilevare anche che il tessuto connettivo neoformato, ricco di sostanza mucoide, se ne impoverisce a mano a mano che si trasforma in connettivo fibroso, e scompare se diviene ialino. Però non si può escludere che la sostanza interstiziale, a sua volta, non possa imbevversarsi di collagene (HUECK).

Un aumento reale del tessuto mucoide (secondo BIÖRLING o S. C. di SLOWJEW) si verifica nella *media* di aorte arteriosclerotiche. Il BIÖRLING ha cercato di determinare con la consueta precisione, numericamente, tale aumento, in confronto di quello del connettivo collagene: e ha riscontrato che l'aumento del tessuto mucoide in tali circostanze è superiore, e si presenta più costantemente, di quello del tessuto collagene. Fa però anche osservare che una parte di tessuto collagene potrebbe essere mascherata dalla imbibizione delle sue fibre da parte della sostanza fondamentale del tessuto mucoide, donde la mancata colorazione rossa del collagene con i metodi specifici della fucsina-acido picrico.

A proposito di così netta constatazione di una modificazione della *media* nell'arteriosclerosi con interessamento della S. C., sovviene anche il ricordo delle lesioni descritte, in questa tunica, nei processi di arteriosclerosi, da AA. italiani (BARBACCI, MORIANI, D'ANTONA), ed emerge l'interesse e la opportunità di confrontare questi nuovi reperti a quelle precise descrizioni.

Ed a questo riguardo mi pare che particolare menzione meriti la chiara descrizione data da ANTONIO CESARIS DEMEL di neoproduzione di fibrille elastiche da parte della *media*, come reperto da segnalarsi e da aggiungersi a quelli allora (1900) noti ed illustrati nella parete dei grossi vasi arteriosclerotici. Questo A. rilevò inoltre che la neoproduzione è specialmente manifesta in prossimità dei territori dove era avvenuta una profonda distruzione di tessuto elastico; e, con paragone originale, assomiglia questo processo a quello dell'osteofitosi che si verifica sempre in vicinanza di una zona dove sia in corso un attivo processo di riassorbimento osseo.

Confrontando tali osservazioni, precise e anteriori, a quelle oggi riscontrate a carico della S. C. della *media* di aorte arteriosclerotiche si trova che i reperti si integrano vicendevolmente; risulta chiaro, infatti, il rapporto tra distruzione del tessuto vascolare, neoproduzione di un tessuto indifferenziato con i caratteri della S. C., e successiva elaborazione in esso di fibrille elastiche

e connettivali. Talora prevalgono le prime probabilmente in rapporto a esigenze funzionali del vaso (secondo un concetto di BORST ed ENDERLEN, richiamato dal SSOLOWJEW per spiegare la neoproduzione di fibrille elastiche che ebbe ad osservare nella sostanza cromotropa in determinati punti in confronto di altri, in occasione di lesioni sperimentalmente provocate nelle pareti vasali).

Un altro rapporto d'indole generale tra S. C. e processo arteriosclerotico (nel suo componente produttivo) è indicato come molto probabile dal COSTA, quando fa rilevare la relativa rarità dell'arteriosclerosi in arterie ipoplasiche (NATALI, COSTA): l'A. ritiene che una delle cause di questo reperto di relativa rarità potrebbe essere ricercato in una torpida capacità evolutiva della sostanza indifferente anche nell'adulto, come nel feto.

La sostanza cromotropa non è unicamente interessata nei processi di neoformazione connettivale, ma anche in quelli degenerativi (deposizione di grasso e di sali calcarei) che si svolgono nell'arteriosclerosi: infatti si è notato che l'inizio della degenerazione grassa e della calcificazione come pure il loro svolgimento, hanno rapporti diretti con il tessuto cromotropo. Ciò risulta già dalle indagini dello SCHULTZ, e poi del SSOLOWJEW, e di numerosi altri AA.

« Si potrebbe dire che l'arteriosclerosi colpisce primitivamente la sostanza interstiziale cromotropa » (SSOLOWJEW).

I reperti rilevati dallo SSOLOWJEW sulle modificazioni che incontra la S. C. nei processi di arteriosclerosi delle pareti vasali sono: 1) nei punti dove si è stabilita la deposizione di sostanze lipoidi si osserva una vacuolizzazione della sostanza cromotropa; 2) una diminuzione della metacromasia; 3) infine la scomparsa di questa, con aspetto granulare della sostanza cromotropa. Tali alterazioni sono particolarmente evidenti negli strati più prossimi alle fibre elastiche.

L'A. non ha trovato modificazioni della sostanza cromotropa « precedenti » in ordine di tempo alla deposizione in essa di lipoidi, in quanto siano rilevabili morfologicamente. Però egli stesso ritiene probabile che « la capacità di *adsorbimento* della sostanza interstiziale divenga, con l'età, sempre maggiore; e che ciò potrebbe dipendere, tra altro, da un « invecchiare » fisico-chimico della stessa ». Microscopicamente tali modificazioni non sono rilevabili, come s'è detto, « ma di esse potrebbero essere un indizio — secondo SCHADE — le modificazioni fisiche della parete vasale come quelle dell'elasticità, della distensibilità e così via » (SSOLOWJEW). Modificazioni fisico-chimiche che sono ammesse per i connettivi in generale come espressione della evoluzione che essi subiscono con l'età: STADENATH, in un lavoro d'insieme, ricorda che in luogo di colloidi idrofili, si trovano sempre più colloidi allo stato di « gel » più o meno solidi e poveri d'acqua; e, secondo RUZICKA, da uno stato altamente « disperso » passerebbero a uno stato meno « disperso », fenomeno che egli indica col nome di « isteresi del protoplasma ». Ma ciò esorbita le possibilità, almeno attuali, di dimostrazione morfologica.

Tra le sostanze grasse assorbite e la sostanza interstiziale avvengono poi verosimilmente ulteriori reazioni, e ne potrebbero essere espressione così le modificazioni chimiche che si verificano nelle sostanze lipoidi depositate (ASCHOFF), come anche scissioni dell'acido condroitinsolforico (accertate queste, per esempio, nei processi di adsorbimento della condrina). Tali circostanze potrebbero avere una parte nelle descritte alterazioni della sostanza interstiziale cromotropa (Ssolowjew).

Meno indagati sono stati i rapporti tra la sostanza interstiziale cromotropa e le *deposizioni di calce* nella parete arteriosa. Ssolowjew ha notato in pochi casi studiati una diminuzione dell'intensità di colorazione metacromatica agli orli dei focolai calcarei.

Nel lavoro della HESSE (*loc. cit.*) viene rilevato a carico della arteria omerale in corrispondenza della regione del gomito, in soggetti di oltre 60 anni, che una esistente calcificazione interessava insieme la lamina elastica interna e la sostanza interstiziale della media.

Non esisteva parallelismo tra intensità di calcificazione e abbondanza di sostanza interstiziale e di connettivo nella media. Le caratteristiche strutturali locali delle pareti arteriose non hanno una influenza esclusiva nello stabilirsi della calcificazione: inoltre si notò la possibilità di una regressione dei focolai calcarei e cicatrizzazione nelle arterie dell'arto superiore (in contrasto con quelle del bacino e dell'arto inferiore, dove il processo di calcificazione sarebbe progressivo e continuo).

Esiste accordo nell'ammettere il carattere infiltrativo del fenomeno di deposizione delle sostanze lipoidi e calcaree nelle pareti vasali, come di provenienza dal plasma del sangue circolante nei lumi vasali, almeno in gran parte. Non altrettanto può dirsi circa il reperto di sostanza mucoide delle pareti vasali nel processo di arterio-sclerosi. A tale argomento ha dedicato ultimamente (1931) uno studio una allieva di ASCHOFF, la NORDMEYER, proponendosi di rilevare appunto il rapporto topografico delle sostanze lipoidi, della calce e delle sostanze mucoidi nelle pareti dei vasi delle diverse provincie dell'economia, nel processo di arteriosclerosi.

L'A^{ce}. osserva fin dal principio del lavoro, che le cognizioni più incerte sono proprio quelle che si riferiscono alla deposizione di sostanze mucoidi « sulla cui comparsa per così dire fisiologica hanno indirizzato i lavori di TORHORST, VOIGTS, SCHULTZ ».

Secondo la scuola di ASCHOFF si osserverebbe nell'arteriosclerosi l'instaurarsi di processi paralleli di imbibizione e di precipitazione nelle pareti vasali di sostanze del plasma sanguigno che penetrano in esse dal lume del vaso, cioè di una *lipoidosi*, *calcinosi*, *mucinosi* e *ialinosi*.

La differente distribuzione di queste sostanze nella parete vasale (non considerando la ialinosi) viene ascritta dalla NORDMEYER a una diversa capacità di penetrazione, soprattutto attraverso le membrane elastiche del vaso. Per la sostanza mucoide l'Autrice ritiene che essa penetri assai più facilmente.

venendo ad imbevare più uniformemente le pareti vasali, soprattutto nella media. « Per questo si è inclinati a ritenerla un costituente fisiologico della media ». E nel prosieguo la NORDMEYER parla delle leggi che condizionano la distribuzione nelle diverse provincie vasali di « questo contenuto fisiologico » della mucoide: sembrando quindi accettarlo anche come tale, soltanto che corrisponderebbe sempre a un prodotto di imbibizione della sostanza fondamentale.

Questo punto, che riguarda, come è evidente, l'essenza stessa della sostanza cromotropa delle pareti vasali a me pare non possa dirsi definito in modo assoluto: ma anche che le numerose osservazioni già accumulate fino ad ora la indichino veramente come una modalità di connettivo che nell'adulto sarebbe caratteristico e proprio delle pareti vasali. Soprattutto la capacità di rigenerazione autonoma della S. C., constatata in condizioni sperimentali, mi sembra parlare a favore del concetto su esposto (v. appresso).

g) Un ultimo processo morboso che colpisce le pareti vasali e che è causa della rottura così detta spontanea dell'aorta è quello designato da ERDHEIM come « *mesonecrosi idiopatica* » dell'aorta.

Tale alterazione nei riguardi della S. C. è stata recentemente studiata dal CELLINA, in un caso capitato alla sua osservazione.

I lavori precedenti di GSELL, di FURNO, di ERDHEIM, e uno studiato in questo Istituto da CASTELLANETA, avevano messo bensì in evidenza la presenza di una sostanza mucoide in aree circoscritte della tunica media dove appariva più alterata la impalcatura elastica del vaso; ma non ne avevano indagati i rapporti con il tessuto interstiziale cromotropo, saggiato con le colorazioni di esso elettive. Il riconoscimento della importanza preminente e patogenetica di fini alterazioni soprattutto del « connettivo », nella tunica media, in casi di rottura spontanea dell'aorta, appartiene per il primo al MORIANI. Ma solo in seguito si andò elaborando il dottrinale relativo a questa alterazione dell'aorta quale processo morboso autonomo. I reperti istologici messi in luce dagli AA. citati si possono raggruppare, come chiaramente espone il CELLINA, in due tipi: 1) focolai di distruzione del tessuto delle pareti vasali, soprattutto con lesione delle fibre elastiche, donde una rarefazione o la scomparsa della normale tessitura del vaso, e la sostituzione di sostanza, con i caratteri della mucoide, in queste aree vuote o rarefatte; 2) aree di necrosi nelle quali è caratteristica, e in contrasto con l'altro tipo descritto, la scomparsa dei nuclei connettivali e muscolari, mentre il tessuto elastico è ben conservato. I due tipi di lesioni s'incontrano nello stesso strato della parete vasale. È assente ogni segno di flogosi. CASTELLANETA fa osservare che le necrosi, presenti anche nel suo caso, possono essere anche secondarie ai processi di degenerazione, come risulterebbe dall'esame istologico dei pezzi da lui studiati.

In confronto dei casi degli AA. su ricordati, con i due tipi di lesioni, quello del CELLINA si distingueva per l'assenza delle necrosi: ne deduce che la lesione tipica corrisponda a quella delle aree di distruzione a focolai de!

tessuto, con prevalente lesione delle fibre elastiche. Una minuta disamina fa poi riconoscere al CELLINA che la lesione delle lamelle elastiche è graduale ai confini dei focolai di distruzione, oppure dove essa è iniziale; così che può seguirsi per un certo tratto in tali focolai la presenza di fibre elastiche quasi completamente scolorate e in parte frammentate; fino a che poi « si sperdono nel tessuto mucoide amorfo ».

Della lesione descritta il CELLINA dà una interpretazione originale, ritenendo che le fibre elastiche — per un processo inverso a quello per cui si sarebbero originate nella sostanza fondamentale — si « sdifferenziino », si « disimpregnino » del loro contenuto in elastina e si risolvano così in una sostanza fondamentale, dove si vengono a raccogliere i materiali che avevano servito alla loro formazione (secondo SCHULTZ: l'acido condroitinsolforico), onde il riapparire della metacromasia.

Una lesione in qualche tratto certamente analoga alla precedente è quella descritta molti anni or sono (1902) dal CESARIS DEMEL come « *una rara forma di lesione arteriosa* ». Di questa è soprattutto caratteristica l'alterazione delle fibre elastiche della tunica media vasale nelle sezioni finitime alla lamina elastica interna dove si veniva istituendo un tessuto areolare. Tale alterazione, a differenza di quanto è ammesso per la così detta rottura spontanea dell'aorta, ora trattata, interessava numerosi vasi sanguigni oltre all'aorta. Ne derivarono « rotture multiple dell'aorta e di alcuni suoi rami con emorragie interstiziali ed extra-vascolari, ciò che secondo l'A. definisce con maggiore precisione il processo in confronto del comune « aneurisma dissecante ». Anche qui è assente ogni segno di flogosi e di processi degenerativi (rilevabili coi comuni metodi di colorazione). Tratterebbesi di una *lesione distrofica* che abbia colpito tutto l'albero vascolare arterioso nella sua nutrizione, come si esprime l'A., con espressioni nella frammentazione degli elementi elastici accompagnata da un « dissovilmento » in toto « della parete arteriosa ». Questa arteriopatia messa in luce dal CESARIS DEMEL — e forse ancora poco nota — sarebbe certamente oggetto di interessanti indagini anche nei riguardi dello studio della S. C., qualora ne occorressero nuovi casi all'osservazione.

III. — CONDIZIONI SPERIMENTALI

La ricerca sperimentale porta — a mio parere — il più deciso contributo alla conoscenza della posizione morfologica e del significato fisio-patologico della S. C. nelle pareti vasali.

Riferirò soltanto i risultati di alcune ricerche sperimentali di SSOLOWJEW (1926 e 1929) quali « modello » nel senso usato dagli AA. tedeschi, quasi di « modulo » di ricerca.

L'A. si è proposto di indagare il comportamento della S. C. di fronte a momenti lesivi portati sulla parete arteriosa, sia come reazione agli stessi,

sia come interessamento eventuale di essa ai processi di rigenerazione della parete vasale.

È stata da lui trovata come la più adeguata allo scopo propostosi l'azione lesiva della cauterizzazione mediante un filo metallico incandescente, in confronto di altri caustici, come per esempio il nitrato d'argento, che non solo causavano la morte dell'animale per emorragia, ma determinavano una così grave lesione della parete vasale da indurre una reazione cellulare troppo intensa, che impediva di seguire le fasi della rigenerazione a carico degli elementi propri della parete.

Le esperienze sono state condotte sulla carotide del cane.

Le alterazioni e le reazioni che si riferiscono ai vari elementi morfologici delle pareti vasali, quando queste siano state lese in differente maniera, sono note dagli studi di numerosi AA. (JASSINOWSKY 1889, MALKOFF 1899, JORES 1898, FABRIS 1901, SUMIKAWA 1903, ecc.).

Per quanto riguarda il comportamento della S. C. si distingue una cromotropia regressiva ed una progressiva.

Nei primi giorni dell'esperimento si nota la scomparsa graduale della cromotropia del tratto di parete leso, insieme a un aspetto di sfibramento della sostanza fondamentale cromotropa: si potrebbe parlare — scrive l'A. — di una diffusione dei costituenti cromotropi dalla sostanza fondamentale. Analogie a questo processo, se ne trovano — secondo SLOWJEW — nella scomparsa della basofilia e nello sfibramento delle cartilagini colpite da processi patologici, per esempio nelle infiammazioni purulente delle articolazioni; e anche nei reperti osservati da PENTMANN nella sostanza fondamentale, nel corso dell'autolisi delle arterie.

La diminuzione della cromotropia si accentua sempre più nei giorni successivi, e nel 6°-11° giorno dell'esperimento la cromotropia è del tutto scomparsa.

Intanto ai margini del tratto danneggiato si osservano fenomeni rigenerativi, fin dal 3° giorno dell'esperimento, consistenti in una proliferazione di cellule endoteliali e di fibre muscolari insieme all'aumento della sostanza fondamentale cromotropa ai limiti della necrosi.

Al 6° giorno di esperimento si nota una graduale penetrazione della S. C. nei tratti necrotici della media, a guisa di « prolungamenti linguiformi »; a sua volta, in questi prolungamenti si vedono avanzare numerose cellule e principalmente fibre muscolari lisce.

Della necrosi non si trova più traccia al 25° giorno di esperimento. Tutti gli spazi interlamellari (le lamelle elastiche nella disposizione sperimentale adottata erano conservate) sono riempiti di S. C., aumentata in confronto del normale e contenente fibre muscolari lisce e cellule connettivali.

Nell'intima ispessita e ricca di cellule appare, tra queste, la S. C. nella quale decorrono fibre elastiche, visibili già dal 19° giorno.

Negli stadii più tardivi (32 giorni) si constata una trasformazione fibrosa della sostanza fondamentale. Questa determina secondariamente la scomparsa delle fibre muscolari che si erano rigenerate nella media, e una parziale scomparsa dei costituenti elastici che si erano conservati. Nella media le fibrille elastiche neoformate nella sostanza fondamentale si arrestavano ai bordi del tratto leso.

Nonostante la trasformazione fibrosa, la sostanza fondamentale conserva ancora al 127° giorno del processo la sua cromotropia.

Negli esperimenti riferiti risulta evidente la rigenerazione delle fibre muscolari lisce nella carotide sperimentalmente lesa. La rigenerazione delle

fibre muscolari nelle pareti arteriose è stata oggetto di vivaci discussioni, ed è da molti negata.

Una opportuna disposizione dell'esperimento, tale da non determinare una lesione troppo grave della parete arteriosa permette di evitare la formazione di un tessuto di granulazione che, prendendo origine dai tessuti periavventiziali e dall'avventizia, si avvanzi nella media: nel quale caso, «la proliferazione delle fibre muscolari non può avere che una parte molto subordinata, e forse mancare del tutto», nei processi di riparazione della parete vasale.

Invece l'assenza di un tale tessuto di granulazione e la conservazione delle lamelle elastiche, permettono la rigenerazione delle fibrocellule muscolari come dimostrano queste esperienze del SSOLOWJEW (1926-1929). Nel secondo dei suoi lavori sperimentali il SSOLOWJEW ha pure confermato l'importanza delle condizioni della tessitura elastica del vaso dopo la lesione portata su questo: e ha trovato inoltre che se le lamelle elastiche si vengono a trovare troppo strettamente addossate tra loro, questa condizione impedisce l'avanzarsi delle fibre muscolari nel tratto leso.

È del maggior rilievo il fatto che nella *fase rigenerativa* si osservi un *evidente aumento di massa della sostanza fondamentale cromotropa*, ai confini dei tratti di media necrotici; e che da tali punti la S. C. si avvanzi a guisa di «prolungamenti linguiformi» nel tratto di media leso. In corrispondenza dei punti di accumulo della sostanza fondamentale si trova proliferazione di fibre muscolari, che si avanzano poi nei tratti necrotici, circondate da S. C.

La neoproduzione di fibre elastiche, e, più abbondantemente, di fibre collagene, nella S.C., dimostra un rapporto di istogenesi tra queste fibre e la sostanza fondamentale cromotropa, secondo le dottrine più volte menzionate della impregnazione con elastina e collagene, e di un prestadio di fibre indifferenziate (RANKE, HUECK, D'ANTONA, BATTAGLIA).

Come conclusioni generali, della massima importanza per la dottrina della sostanza vascolare cromotropa, si può dire che rimane sperimentalmente dimostrato: 1) che si verifica un vero aumento in quantità della sostanza fondamentale cromotropa, e che esso segue le leggi generali dei processi di riparazione dei tessuti viventi dell'organismo, cioè si ripristina in quantità aumentata in confronto con la norma; 2) che l'aumento della sostanza fondamentale cromotropa precede alla neoformazione di costituenti fibrosi.

Dalla rassegna di una messe di osservazioni, se non proprio numerosissime, però molto accurate, e su materiale che possiamo già dire abbondante, emerge incontrovertibile un dato di fatto: e cioè che la sostanza interstiziale delle pareti vasali, detta cromotropa, meriti cittadinanza fra i costituenti normali delle pareti stesse.

Risalta anche che, insieme a una sua morfologia, la S. C. delle pareti vasali ha una fisiologia propria e una propria patologia: questa è stata ap-

pena adombrata in alcune comunicazioni, in quanto che alla sua accettazione ha fatto ostacolo, in generale, l'interpretazione data ai reperti relativi come di fenomeni di degenerazione di uno degli altri tessuti costituenti della parete vasale.

Lo studio della S. C. delle pareti vasali, considerato sotto i tre aspetti morfologico, fisiologico e patologico, va perseguito nei differenti periodi dello sviluppo, e dell'accrescimento delle pareti stesse, nelle varie epoche della vita, e in confronto a tutte le influenze che si possono esercitare sul sistema vascolare. Fra le moltissime prestazioni della S. C. come sostanza fondamentale (ed è oggi noto il significato di capitale importanza che viene attribuito alle sostanze fondamentali nelle funzioni del ricambio materiale, ecc.) spicca quella della funzione di nutrizione del vaso; e tra quelle attribuibili alla sostanza stessa in quanto « tessuto indifferente », nel senso di HUECK, emerge la sua vivace attitudine al ripristino di parti del tessuto vasale andate distrutte per momenti etiologici diversi.

Ricorderò ancora soltanto la parte preminente che spetta alla S. C. delle pareti vasali nel processo di arteriosclerosi, come ammettono tutti gli studiosi dell'argomento, considerando l'arteriosclerosi quasi un processo primitivo della sostanza interstiziale cromotropa (SSOLOWJEW).

Infatti il connettivo vascolare cromotropo possiede una spiccata affinità per il grasso e per la calce, onde una « elettiva localizzazione di questi processi degenerativi in corrispondenza della S. C. » (VANZETTI, *loc. cit.*).

Rimane sempre degna di ogni considerazione, a questo proposito, l'indicazione del VANZETTI, che, cioè, debbasi supporre e ricercare quali modificazioni nella struttura fisico-chimica intervengano nella S. C. per spiegare l'infiltrazione grassa che si localizza nella stessa nel processo di arteriosclerosi, mentre non si ha tale infiltrazione in altre forme arteriose dove pure è constatabile un aumento quantitativo della S. C. della parete. A parte la estrema complessità dei problemi attinenti al processo di arteriosclerosi, ricordo soltanto, in riferimento all'ipotesi del VANZETTI, come il SSOLOWJEW ritenga — pure in via d'ipotesi — che la deposizione di sostanze grasse e calcari nella S. C. sia facilitata dal processo di « disorganizzazione » di HUECK alla base della quale starebbero modificazioni chimico-fisiche: di queste a sua volta potrebbe rappresentare un elemento determinante l'aumento del contenuto in acido condroitinsolforico della S. C., aumento che si verifica parallelamente al progredire della età del soggetto.

A carico della S. C. in svariate condizioni patologiche sono pure da ricercare quei processi che ASCHOFF tiene distinti nelle sostanze fondamentali (a proposito di una « patologia delle sostanze cementanti », 1927) cioè di fluidificazione e di rigonfiamento delle stesse da un lato, di « rilassamento molecolare », di « rammollimento » dall'altro, il quale ultimo non si accompagna necessariamente con aumento di contenuto liquido.

Come ho accennato nel contesto di questa rassegna sono state finora scarsamente indagate quelle condizioni patologiche, o comunque abnormi,

che potrebbero determinare o accompagnarsi con una diminuzione o una scomparsa della cromotropia delle pareti vasali, in modo esteso o circoscritto. Soltanto il SSOLOWJEW accenna alla possibilità di una diffusione dei costituenti cromotropi della sostanza fondamentale, per spiegare la scomparsa della cromotropia in tratti di pareti vasali sperimentalmente lese, fino alla necrosi.

Un meccanismo che si potrebbe dire inverso a quello precedente, per il quale si avrebbe la comparsa di un aumento della cromotropia, è quello segnalato dal CELLINA, di una raccolta (per così dire) di materiali cromotropi in tratti circoscritti della parete vasale, provenienti da fibre elastiche distrutte, « disimpregnate » del loro contenuto in elastina.

Infine, ogni volta che il tessuto della parete vasale va incontro a fenomeni distruttivi, patologici o sperimentali, o a fenomeni di atrofia, la S. C. compare in abbondanza per i processi di riparazione della parete stessa, accompagnando, come si è visto, la proliferazione delle fibrocellule muscolari, e in parte differenziandosi in elementi elastici e collageni.

Così la S. C. delle pareti vasali, rappresentando un costituente morfologico normale delle stesse, adempie a funzioni verosimilmente svariate e importanti, e partecipa con fisionomia propria ai processi morbosi delle pareti vasali, o ne è colpita primitivamente essa stessa, indicando così l'esistenza di una patologia della S. C.

L'espressione di condizioni morfologiche della S. C. differenti nei vari periodi della vita e nei vari distretti vascolari, di condizioni probabilmente diverse in rapporto alle prestazioni della stessa e allo stato funzionale del vaso, e di condizioni diverse in rapporto a processi morbosi o comunque modificatori dello stato delle pareti vasali, ci si palesa con una variazione nella intensità e nella estensione della cromotropia vasale.

E se è vero, come vuole il MAXWELL (1), che i progressi più importanti in ogni scienza si compiono quando si passa dalla osservazione qualitativa alla misura delle grandezze, ciò può presumersi esatto anche per lo studio del fenomeno che ci occupa: e cioè che passando dalla osservazione qualitativa alla esatta valutazione quantitativa (intensità, estensione e fattore « tempo ») del fenomeno della cromotropia vasale, si darà più salda base al dottrinale della sostanza vascolare cromotropa, e si concorrerà alla soluzione dei problemi ad essa attinenti.

NOTA I.

Del comportamento della sostanza cromotropa (S.C.) nelle pareti arteriose, in condizioni di legatura del vaso.

La presente nota si propone di contribuire alla conoscenza del comportamento della S. C. in vasi sottoposti a legatura, ciò che non mi risulta sia stato, da parte di altri, fatto oggetto di osservazione.

(1) « Teoria del calore ».

Se anche questa modalità di sperimentazione poteva forse trovare qualche analogia in altre ricerche sperimentali condotte sull'argomento (ad esempio in quelle dello SSOLOWJEW sul comportamento della S. C. in pareti di arterie sottoposte a cauterizzazioni moderate, in modo da permettere eventualmente fenomeni di rigenerazione negli elementi propri della parete e quindi anche del tessuto cromotropo) mi è sembrato che avesse la possibilità di fornire utili ragguagli e forse anche maggiori sotto molteplici punti di vista: 1) per la sua semplicità, come mezzo di primo orientamento verso altre e più complesse ricerche di ordine sperimentale da attuarsi; 2) perchè lo studio degli effetti prodotti dalla allacciatura dei vasi costituisce argomento non astratto ed artificioso, ma contingente; 3) per la conoscenza che sul problema delle modificazioni istologiche che conseguono alla legatura dei vasi — all'infuori del comportamento della S. C. — avevamo già delle importanti notizie dedotte dall'esperimento, in riguardo alle diverse conseguenze che si determinano a seconda del modo come un vaso arterioso viene occluso; 4) per la possibilità di seguire sperimentalmente eventuali modificazioni nella distribuzione della S. C. nelle arterie nel periodo della occlusione trombotica e nella fase in cui invece si svolgono i processi di organizzazione, tenendo presente che la formazione del trombo è un episodio frequente ma non necessario della legatura del vaso; 5) per la possibilità di controllare i fenomeni di ispessimento rigenerativo in prossimità e a distanza del tratto trombizzato, e quindi di studiare non solamente le modificazioni nelle eventuali lesioni che si stabiliscono in proprio nella parete vasale, consecutive alla legatura, ma anche nel tessuto neofornato che si origina dalla parete vasale stessa; 6) per la possibilità di seguirne la evoluzione nel tempo, in vasi presso a poco dello stesso calibro o differenti, in sedi diverse, ed anche nello stesso animale senza intervento di alcuna altra causa che avesse a turbarne i risultati; 7) per la possibilità — nella evenienza di un modificato cromotropismo del tessuto arteriale in ben determinate e precise circostanze sperimentali — di trarre qualche nozione di ordine generale sulla origine e sul significato della S. C. da mettersi in rapporto con le conoscenze già acquisite sull'argomento o da porsi come base interpretativa delle modificazioni della S. C. nei processi tromboarterici reperibili nell'uomo.

Come animale da esperimento ho ritenuto opportuno di avvalermi del cane per due motivi principalmente: per la conoscenza — soprattutto attraverso le osservazioni del CESARIS DEMEL — che questo animale si prestava bene per ricerche sulla S. C. poichè la si trova normalmente distribuita nelle sue arterie come reperto fisiologico; inoltre perchè studiando nel cane gli effetti sul cromotropismo indotti dalla legatura dei vasi si offriva anche il mezzo di confrontare i risultati complessivi con quelli ottenuti da numerosi altri AA. che si sono cimentati nello stesso ordine di esperimenti.

Ebbi a praticare la legatura di arterie di tipo prevalentemente ela-

stico (carotide) e di tipo prevalentemente muscolare (arteria splenica, renale e femorale).

Il numero degli animali sottoposti a esperimento è di nove cani; però l'intervento sopra le singole arterie fu potuto ripetere per ognuno di essi, in genere, in quattro interventi per ogni arteria, in lassi di tempo variamente distanti dalla legatura, cosicchè fu possibile il confronto tra i risultati ottenuti.

Non ritengo necessario — in riferimento alle ricerche eseguite — di diffondermi nel dare ragguagli circa la presunta età, il peso, la razza ecc. dell'animale adoperato. Basterà ricordare che erano tutti cani adulti, non vecchi, di grossa e di media taglia. Le legature furono praticate, quasi sempre, su due arterie differenti per ogni animale, o nella stessa o in sedute successive.

La tecnica adoperata per l'intervento operativo fu quella abituale in tale genere di ricerche (confronta il lavoro di BARCAROLI, 1930, eseguito pure in questo Istituto ma senza alcun riferimento allo studio della S. C.) Le arterie carotide e femorali venivano legate nella continuità. La renale veniva legata con contemporanea asportazione del viscere, esteriorizzato attraverso la lombotomia (del lato sinistro). La arteria splenica veniva recisa dopo legatura condotta sopra i numerosi rami nei quali essa si sfiocca nel lungo meso del viscere: quest'ultimo, quindi, veniva asportato. L'incisione era praticata con laparotomia pararettale sinistra sopraombelicale. Sutura del peritoneo in catgut; dello strato muscolo-aponeurotico e della pelle, in seta. Gli animali sopportarono sempre bene l'intervento e vennero sacrificati negli intervalli di tempo stabiliti.

Mi esimo da riferimenti autoptici degli animali sacrificati, in quanto che può ben dirsi che essi siano stati sempre del tutto negativi; mentre di ogni arteria prelevata riferirò particolarmente i reperti istologici.

I frammenti delle arterie legate venivano asportati e contraddistinti, per lo più, in tre segmenti: l'uno corrispondente alla legatura e gli altri due a tratti prossimali e distali alla stessa.

Per quanto agli effetti della ricerca non si rendessero necessarie sezioni seriali, ho voluto rendermi conto su di un discreto numero di tagli successivi che il reperto non fosse occasionale, ma avesse carattere ben definito e preciso in modo da permettere una valutazione di distribuzione, entro certi limiti, anche quantitativa, tenendo conto della intensità e della affinità tintoriale della S. C.

I frammenti furono inclusi in paraffina, previa fissazione in formalina neutra al 10% e colorati con i quattro metodi: della ematossilina-eosina, del van Gieson, del Weigert per la elastina, e del bleu policromo di Unna, secondo BIJÖRLING.

PROTOCOLLI DEGLI ESPERIMENTI

Le alterazioni più numerose e complesse furono rinvenute negli animali nei quali l'esperimento ebbe più lunga durata.

Ordinando le esperienze a seconda della durata del periodo di tempo trascorso dalla data dell'operazione a quella del sacrificio dell'animale, si ha la seguente tabella con durate dell'esperimento da un massimo di giorni 145 a un minimo di giorni 3.

TABELLA I.

N. d'ordine dell'esperimento	N. del cane	Data dell'operazione	Sacrificato il	Durata dell'esperimento, in giorni	Arteria legata
I	Cane 1	3-12-32	28-4-33	145	A. renale A. carotide
II	Cane 2	8-12-32	28-4-33	140	A. splenica A. femorale
III	Cane 3	16-12-32	28-4-33	132	A. splenica A. femorale
IV	Cane 6	28-1-33 27-3-33	28-4-33	90 32	A. renale A. carotide
V	Cane 8	10-3-33 29-3-33	17-4-33	37 19	A. renale A. carotide
VI	Cane 9	27-3-33	21-4-33	25	A. femorale A. splenica
VII	Cane 5	19-1-33	11-2-33	23	A. femorale A. splenica
VIII	Cane 7	15-2-33	18-2-33	3	A. carotide
IX	Cane 4	21-12-32	24-12-33	3	A. splenica A. renale.

ESPERIMENTO I. — *Cane 1* (durata dell'esperimento: giorni 145).

Fu praticata la legatura della arteria renale e della carotide.

Arteria renale (nel tratto corrispondente alla legatura). — Il reperto dell'esame microscopico corrisponde ai seguenti dati: L'avventizia si presenta come una tonaca spessa nella quale si alternano fasci collageni grossolani, d'aspetto omogeneo, fortemente stipati fra loro e con pochi nuclei interposti, a fibre elastiche spesse, a decorso fortemente sinuoso, e con disposizione per lo più concentrica.

La tunica media è caratterizzata dall'abbondanza delle fibrocellule muscolari disposte, come di consueto, concentricamente in numerosi strati attorno al lume del vaso. I nuclei delle fibrocellule hanno aspetti di sottili formazioni allungate, raggruppate fra loro in fascetti di pochi elementi. Accanto ai nuclei che presentano tale disposizione concentrica, se ne scorgono altri, colpiti perpendicolarmente dal taglio (normale all'asse del vaso), e perciò con figura di nuclei piccoli rotondi. Negli spazi interposti ai fascetti muscolari si nota la presenza delle lamine elastiche che percorrono gli spazi stessi con volute profondamente sinuose.

Nei preparati colorati con il bleu policromo di Unna appare una sostanza fondamentale che riempie gli spazi tra le lamelle elastiche della media e i fascetti concentrici delle fibrocellule muscolari. Essa assume una caratteristica colorazione rossastra, mentre i

nuclei delle fibrocellule muscolari appaiono tinti in bleu cupo, e le lamine elastiche — dalle più spesse alle più sottili — si colorano con una tinta verde-azzurra brillante. La sostanza fondamentale descritta corrisponde per la sua colorazione metacromatica alla sostanza interstiziale delle pareti vasali indicata da SSOLOWJEW come « cromotropa » (seguendo la nomenclatura proposta, in generale, da EHRLICH).

Dal suo studio accurato risulta, anche nei miei preparati, come essa si trovi in stretta contiguità con le lamelle elastiche, ed anzi mi è sembrato che la colorazione raggiunga il suo maximum di intensità nelle parti immediatamente finitime alle fibre elastiche, sfumando di intensità progressivamente quanto più ci si allontana dall'elemento elastico.

Essa si trova con maggiore abbondanza sulla faccia esterna della tunica elastica interna, e così pure negli strati più interni della media, disposta tra le fibrocellule muscolari. Dall'esame di numerose arterie mi sono fatta la convinzione che — almeno per quelle del cane — la S. C. si riscontri non soltanto negli strati interni della tunica media, ma anche ed in egual grado lungo le lamelle elastiche degli strati esterni. Però in questi apparisce una colorazione metacromatica meno intensa in paragone degli strati interni della media per il fatto che le fibrille elastiche vi sono più distanziate per il maggior spessore dei fascetti muscolari interposti, costituiti da un maggior numero di elementi.

L'aspetto della sostanza cromotropa è in molti punti omogeneo, in qualche tratto indistintamente fibrillare. Con gli altri metodi di colorazione la S. C. si colora in grigio-bluastro, assai tenue con l'ematossilina ed eosina; con il metodo di van Gieson si distingue — nei miei preparati — nelle stesse sedi ove si è rinvenuta la sostanza fondamentale cromotropa una colorazione rosso-violacea che ricorda quella del connettivo collageneo. Ciò non è in contrasto con quanto ebbe ad osservare BIJÖRLING di una colorazione leggermente giallo-bruna o gialla del tessuto mucoide colorato con il metodo di HANSEN dell'acido picrico-fucsina acida, da lui saggiato sopra cordoni ombelicali normali. Infatti il BIJÖRLING stesso, e anche più esplicitamente lo SSOLOWJEW, parlano di una possibile commistione di sostanza collagena e mucoide, donde la possibilità che il componente cromotropo del tessuto mucoide rimanga per così dire nascosto (o sopraffatto) dal componente collageneo quando si eseguano le colorazioni specifiche di quest'ultimo tessuto.

La tunica elastica interna si presenta come un nastro fortemente sinuoso, a volute profonde e molto ravvicinate fra loro, di spessore uniforme su quasi tutto il contorno del vaso, di aspetto brillante. Solo in punti assai circoscritti la visibilità sua appare un poco diminuita, soprattutto per il venir meno di quell'aspetto brillante caratteristico dell'elastina normale. Ivi si nota anche la diminuzione dell'ondulazione, e, assai limitatamente, uno sfibrillamento del nastro; questo però non appare interrotto e riprende poi tutto il suo aspetto normale.

Mi sembra degno di rilievo il fatto che anche nei tratti dove la tunica elastica interna presenta le lievi alterazioni ora menzionate, la tunica media appare integra nella sua struttura, e sempre netto il limite tra questa tunica e il tessuto che — come vedremo or ora — occupa completamente il lume del vaso.

Il lume vasale dell'arteria renale qui studiata, nel tratto sottostante alla legatura, si dimostra completamente occupato da un tessuto organizzato a struttura complessa, ricco di sostanza fondamentale e di nuclei in essa variamente distribuiti, e scavato da lumi vasali di varia ampiezza e configurazione.

Negli strati confinanti con la tunica elastica interna i nuclei di questo tessuto risultano disposti in senso radiale per circa due terzi del contorno del vaso; nel tratto rimanente invece appaiono piuttosto paralleli agli strati concentrici della parete del vaso. Essi si presentano come nuclei sottili allungati immersi in una sostanza fondamentale omogenea; attorno ai lumi vasali si vedono stipati in strati paralleli al contorno del lume; talora sono disposti in fasci a una qualche distanza dai lumi vasali con orientamento vorticoso o tangenziale degli stessi. Altri nuclei più piccoli sono pure distribuiti irregolarmente nella sostanza fondamentale, e, sembra, in maggior numero nelle parti peri-

feriche del tessuto; attorno ad essi è manifesto un alone protoplasmatico con limiti netti alla periferia.

La sostanza fondamentale del tessuto in esame assume un colorito grigio pallido con l'ematossilina-eosina; ha un'aspetto omogeneo e, solo in qualche punto, di piccole zolle o come indistintamente striato; ed occupa ogni interstizio tra i nuclei del tessuto, con maggiore abbondanza ove questi sono più radi; nei preparati con il metodo di van Gieson detta sostanza assume una colorazione rosso-violacea (come quella descritta per la S. C. delle pareti vasali).

Con il metodo di colorazione del bleu di metilene policromo e differenziazione con anilina-allume secondo UNNA (lievemente modificato da BIJÖRLING) la sostanza fondamentale del tessuto che occupa tutto il lume vasale assume una manifesta colorazione metacromatica, rossa, in confronto con il resto del preparato colorato in bleu. La tonalità di colorazione, e la intensità, varia alquanto da quella rosea, a rosso-violacea e purpurea, e l'aspetto ne è in parte omogeneo in forma di aree o di zolle o di nastri, in parte indistintamente fibrillare. Ai tratti con aspetto omogeneo della sostanza fondamentale cromotropa corrisponde una minore quantità di nuclei distribuitivi: che appaiono invece più numerosi dove la S. C. presenta quell'aspetto indistintamente fibrillare, che deve corrispondere a uno stadio di maggiore differenziazione della stessa.

I lumi vascolari scavati nel tessuto in parte sono ampi a contorni irregolari ed alla loro periferia è manifesta quella stratificazione di nuclei allungati sottili che costituiscono poi anche l'elemento predominante del tessuto; in parte corrispondono a lumi vasali più piccoli rotondeggianti, od ovalari, tappezzati da cellule endoteliali più evidenti del consueto per possedere nuclei ricchi di cromatina, rotondeggianti, sporgenti nel lume vasale. I lumi sono in parte vuoti e in parte pieni di globuli rossi ben conservati.

Nel tessuto che occupa il lume vasale si trovano infine, disseminati in scarso numero, granuli di pigmento emosiderinico.

In conclusione nel tratto di arteria esaminata si trova il lume vasale occupato da un tessuto di organizzazione, come da sostituzione di trombo; esso presenta una sostanza fondamentale contenente nuclei ed elementi cellulari distribuiti a guisa di sincizio e non una struttura di territori cellulari distinti, stratificati o con altra disposizione. Nella sostanza fondamentale si trovano scavati i lumi e gli spazi vascolari descritti. La peculiarità di tale tessuto — oltre che nella costituzione sua morfologica — risiede nella particolare affinità tintoriale della sostanza fondamentale per determinate colorazioni metacromatiche, per la quale essa può venire identificata con quella che è stata descritta da BIJÖRLING nelle pareti vasali come « tessuto mucoide » e indicata da SLOWJEW, da SCHULTZ e da altri, col nome di « sostanza interstiziale cromotropa » delle pareti vasali.

Arteria renale. (Cane 1): tratto a monte della legatura.

Senza soffermarmi a ripetere le particolarità istologiche relative alle tuniche dell'arteria passo a riferire dell'alterazione rinvenuta in questo tratto di arteria, consistente in un abnorme ispessimento dell'intima con lume residuo ristretto, in continuità con la lesione di occlusione del lume vasale nel tratto precedentemente descritto. L'alterazione per i suoi caratteri, per la sua distribuzione, per i suoi rapporti con l'endoarteria e per la sua estensione potrebbe bene identificarsi con quel processo che comunemente viene definito come « endoarterite obliterante ».

La tunica avventizia e la media del tratto in esame non presentano alterazioni degne di nota.

L'intima apparisce ispessita e corrisponde a uno strato di uno spessore equivalente a circa un terzo di quello della tunica media: mentre l'intima normale di queste arterie nel cane corrisponde a un semplice strato endoteliale direttamente accollato alla tunica elastica interna.

Il grado dell'ispessimento si presenta quasi uniforme su tutta la circonferenza del vaso.

Va premesso che per la lamina elastica interna si possono qui ripetere i rilievi fatti nel tratto di arteria sottostante alla legatura. E cioè essa appare anche qui come un robusto nastro sinuoso, a volute profonde e ravvicinate, uniforme nel suo spessore e nel suo aspetto su quasi tutta la circonferenza del vaso. Soltanto per brevissimi segmenti la tunica elastica appare indistinta per una minore tingibilità e rifrangenza, per la perdita dell'andamento sinuoso, sostituito da quello di brevi tratti rettilinei con aspetto di segmenti tozzi, talora varicosi; in altri punti il nastro si assottiglia e sembra perdersi insensibilmente riconoscendosene le tracce come sottili filamenti. È da rilevare però che anche nei tratti a tunica elastica alterata il limite tra la media e il tessuto di ispessimento intimale risulta sempre netto.

Il *tessuto d'ispessimento in proprio* ha caratteristiche ben determinate. Verso il lume vasale esso è delimitato da un sottile rivestimento endoteliale a nuclei ravvicinati ben manifesti per la ricchezza loro di cromatina donde una spiccata tingibilità.

La massa del tessuto è costituita da un'abbondante sostanza fondamentale, con caratteristiche peculiari, e da nuclei più o meno numerosi nei vari punti, con distribuzione tipica: nuclei ed elementi cellulari che possono raggrupparsi essenzialmente in due tipi, come sarà esposto qui appresso.

La massa di sostanza fondamentale appare omogenea nei preparati con ematossilina-eosina, nei quali assume una tinta debolmente bluastra. Essa ha invece una struttura in più punti indistintamente fibrillare come di un feltro, o di ovatta secondo il felice paragone di BIJÖRLING, manifesta nei preparati colorati con il metodo di van Gieson, e più ancora in quelli colorati con il bleu di metilene policromo, secondo la tecnica accennata. Con tale metodo di colorazione risulta evidente una tinta metacromatica rossa della sostanza fondamentale. Perciò essa corrisponde alle caratteristiche morfologiche e tintoriali attribuite da BIJÖRLING al «tessuto mucoide» da lui descritto nelle pareti vasali. L'andamento delle fibrille che in ogni senso s'intrecciano nel tessuto, oltre alla loro esilità — talchè difficilmente sono individuabili come elementi singoli — le fanno differenziare dalle fibrille bene individuate e a decorso nettamente parallelo del tessuto collagene maturo; decorso e individualità che appartengono anche alle fibrille precollagene secondo GOLOWINSKI (cit. da BIJÖRLING).

La sostanza fondamentale dell'ispessimento intimale mi è risultata strettamente aderente al nastro elastico della tunica interna; in questa zona essa appariva priva di nuclei e la tunica elastica era denudata dei nuclei endoteliali, ad essa aderenti, nel vaso normale. Nessun rapporto diretto mi è apparso intercorrere tra la sostanza fondamentale cromotropa del tessuto d'ispessimento intimale e quella distribuita nella tunica media: ciò vale anche per gli strati più interni della tunica media dove la S. C. risulta addensata in forma di blocchi sulla faccia esterna della tunica elastica interna. La tonalità di colorazione e l'aspetto morfologico della S. C. nei due tessuti sono in tutto sovrapponibili.

Nei tratti ove si notano le alterazioni — per quanto circoscritte — della lamina elastica interna, ho constatato talora un maggiore accumulo di elementi cellulari dalla parte dell'ispessimento intimale; e, dalla parte della tunica media, un orientarsi di alcuni nuclei delle fibrocellule muscolari in senso radiale verso i punti descritti. Tale reperimento può ricordare quello segnalato di recente dallo SSOLOWJEW (1929) in ricerche sperimentali su processi di guarigione delle pareti arteriose.

Con la colorazione metacromatica del bleu policromo, si mette anche bene in evidenza, per la tinta azzurra brillante che viene ad assumere, il tessuto elastico, di cui dirò fra poco illustrando i reperti ottenuti con le colorazioni specifiche.

Diverso è l'aspetto e varia la distribuzione dei nuclei nella sostanza fondamentale. Alcuni sono del tipo dei nuclei di giovani fibroblasti: forma ovalare-allungata o a bastoncino, estremità spesso arrotondata o con breve tratto acuminato, decorso rettilineo, talvolta lievemente incurvato. Colorati con tonalità bluastra non molto intensa con

l'ematossilina, appaiono quasi annidati direttamente nella sostanza fondamentale, senza che sia possibile individuarvi un alone protoplasmatico vero e proprio, o tutto al più vi è appena accennato. In confronto di questi nuclei, se ne trovano altri, con caratteri ben diversi: di dimensioni molto minori, di forma rotondeggiante o angolosa, intensamente tingibili con l'ematossilina, circondati da alone protoplasmatico bene evidente, a limiti netti, acidofilo, si distaccano perciò come cellule bene individuate dalla sostanza fondamentale circostante.

La distribuzione e la disposizione delle due specie di elementi pure sono diverse. Mentre i primi risultano disposti in senso radiale specialmente negli strati esterni dell'intima ispessita, i secondi sono distribuiti in tutto il tessuto, più addensati però in uno straterello immediatamente contiguo al rivestimento endoteliale del lume residuo del vaso.

Seguendo in successive sezioni i nuclei allungati di aspetto fibroblastico, si vedono quasi sollevarsi dalle volute della tunica elastica per l'interporsi di sostanza fondamentale tra i nuclei del rivestimento endoteliale e la tunica stessa. Il reperto risulta evidente anche in altre arterie dove il processo d'ispessimento intinale era solo iniziale. Tra i nuclei descritti mai ebbi a constatare figure di cariocinesi. In corrispondenza della zona contigua al lume vasale i nuclei ovalari vanno obliquandosi assumendo, così, disposizione parallela al contorno del lume, anzichè radiale.

Nei preparati allestiti con il metodo di Weigert per la elastina risultano alcune particolarità degne di interesse circa la disposizione delle fibre elastiche neoformate, nel tessuto ispessito. A piccolo ingrandimento il tessuto appare permeato da una rete diffusa di finissime fibrille elastiche, più addensate però nello strato sottoendoteliale. A ingrandimenti più forti si dimostra come le *fibrille* siano distribuite a guisa di filamenti sottilissimi, continui oppure interrotti e talora in forma quasi di granuli, *nella immediata periferia delle cellule descritte* come con nucleo piccolo intensamente colorato. Le fibrille aderiscono strettamente al corpo cellulare di tali elementi: onde, la maggiore ricchezza dell'elemento elastico, in corrispondenza dello strato sottoendoteliale dell'ispessimento intinale, appare la conseguenza del maggiore addensamento di tali cellule in detto strato.

Volendo pertanto riassumere il fatto fondamentale, osservato nell'ispessimento intinale del tipo della così detta « endoarterite oblitterante » a monte dell'arteria legata (in questo caso arteria renale), esso è costituito dalla presenza di un sincizio con abbondante sostanza fondamentale e di nuclei e di elementi cellulari di tipo bene definito, variamente distribuiti, isolati e distanziati tra di loro. La sostanza fondamentale per caratteristiche morfologiche e tintoriali corrisponde alla sostanza cromotropa delle pareti vasali o « tessuto mucoide » di BIJÖRLING. *Non mi risulta che il duplice reperto — disposizione sinciziale del tessuto di ispessimento e cromotropia specifica della sostanza fondamentale — abbia precedenti riscontri nella letteratura.*

Arteria carotide. (Cane 1): nel tratto corrispondente alla legatura.

Nello stesso animale di esperimento (cane 1: giorni 145) mi sembra degno di rilievo anche il reperto constatato a carico di una *arteria carotide*, nel tratto corrispondente alla legatura e nei tratti contigui, per i ragguagli che seguono. Si riferiscono ad alterazioni (di cui discuterò in seguito il significato) constatate nella tunica media del vaso, ma soprattutto alla occlusione del lume vasale da parte di un tessuto organizzato che si presentava con le caratteristiche del tessuto collagene maturo per quasi tutta la sua estensione, e in piccolo tratto con quelle di un residuo tessuto cromotropo.

Nel tratto della carotide sottostante alla legatura l'avventizia dell'arteria si presenta ricca di fibre elastiche grossolane con decorso tortuoso, inframmezzate a spessi fasci di tessuto connettivo con nuclei sottili scarsi e « vasa vasorum » presenti, senza alterazioni.

La *tunica media* dimostra la struttura normale con elementi disposti concentricamente al lume del vaso e tra loro paralleli, alternandosi i fascetti delle fibrocellule muscolari con le lamine elastiche a decorso sinuoso; queste ultime trovansi alloggiate nella sostanza fondamentale che (nelle arterie del cane) presenta con la maggiore evidenza le caratteristiche di cromotropia e di struttura, proprie del « tessuto mucoide » descritto da BIJÖRLING nelle pareti vasali.

Negli stessi preparati le sezioni allestite con il metodo di Weigert per la elastina lasciano riconoscere l'intreccio di esilissime fibre elastiche che occupano tutto lo spessore della media, pur rimanendo individuate le lamine principali già visibili con gli altri metodi di colorazione, e che costituiscono per così dire le direttrici della impalcatura della tunica in esame. È degno di nota anche il rilievo che negli strati più interni della tunica media risulta più abbondante — e ben conservato — l'intreccio delle sottili fibre elastiche su ricordate. Mi sembra che tale rilievo debba essere tenuto presente in confronto della alterazione, sia pur circoscritta, che ho trovato negli strati interni della tunica media di questa arteria.

Ivi è manifesto per alcuni segmenti della circonferenza della tunica muscolare il *diradarsi delle fibrocellule muscolari* risultante dal maggiore distanziamento dei nuclei, dalla loro disposizione in file anziché in fascetti embricati come normalmente. Si nota inoltre che i nuclei sono alterati di forma, piccoli, ovalari oppure angolosi anziché allungati, mentre presentano una tingibilità diversa dalla normale, risultando talora più pallidi tal'altra molto più colorati come nuclei picnotici.

Tra i nuclei così diradati e deformati delle fibrocellule muscolari spicca, nei preparati all'ematossilina-eosina, un *abbondante materiale* tinto debolmente in grigio-blua-stro, di apparenza omogenea: materiale che nelle sezioni colorate con il bleu policromo assume manifesta tinta metacromatica rossa, con i caratteri propri della S. C.

Le fibre elastiche che percorrono tali aree appaiono ben colorate, sottili, ondulate, ma con decorso che devia dal normale andamento concentrico, risultando essere in alcuni tratti più ravvicinate tra loro, in altri più distanziate per la varia quantità di sostanza cromotropa interposta.

A designare l'aumento della sostanza cromotropa in quei tratti dove ho potuto constatare il diradamento e la parziale distruzione delle fibrocellule muscolari, e per indicarne un determinato aspetto e la particolare distribuzione, adotterei il termine di « *falde* » di sostanza cromotropa.

I due reperti corrispondono — come verrà discusso in seguito — a fenomeni circoscritti e di media intensità, da rapportarsi con ogni verosimiglianza a fatti di « istolisi » delle fibrocellule muscolari della tunica media, e di « iperplasia » correlativa della sostanza cromotropa, conseguenziali ad alterazioni indotte dall'allacciatura del vaso.

La *tunica elastica interna* presenta l'aspetto consueto di nastro sinuoso omogeneo quasi continuo in tutta la circonferenza del vaso. Nei preparati con ematossilina-eosina sembra di rilevare piccole soluzioni di continuo per lo scoloramento e sfibrillamento (a guisa delle barbe di una penna, come scrive il VANZETTI, di alcuni suoi reperti) del nastro elastico fino alla « scomparsa » dello stesso. Invece nei preparati allestiti con il metodo di Weigert, risulta evidente che quei tratti non corrispondono a vere soluzioni di continuo, ma al trasformarsi del nastro elastico omogeneo compatto in grovigli a guisa di ciuffi di sottilissimi filamenti elastici, che congiungono gli estremi dei tratti contigui normali della tunica elastica. Ciò può dare ragione della netta distinzione che si apprezza qui, come già in altri reperti descritti, dei tessuti della tunica media, di fronte a quelli che occupano il lume del vaso.

Il *lume* del tratto di *carotide* in esame (sottostante alla legatura) risulta *occupato da tessuto di organizzazione* complesso. Nella parte periferica, contigua alla tunica elastica interna, esso è ricco di sostanza fondamentale che poggia direttamente sopra la lamina elastica. Tale tessuto presenta le caratteristiche morfologiche e tintoriali del tessuto cromotropo. In esso sono disseminate numerose cellule con i caratteri di quelle a nucleo

piccolo ben colorato e aventi rapporti spaziali con le fibrille elastiche che si neoformano alla loro periferia. La parte centrale del tessuto presenta invece una struttura a fibrille sottili ondulate, tra loro parallele, e colorazione, spiccata, in rosso, con il metodo di van Gieson, quale è propria del tessuto collagene maturo. Inoltre, lo stesso tessuto non assume la tinta metacromatica se colorato con il bleu di metilene policromo. Nella massa fibrillare sono disseminate numerose cellule rotondeggianti, ripiene di pigmento rugginoso, che con i metodi elettivi si dimostra corrispondere a granuli di emosiderina.

Il tessuto di occlusione del lume vasale si presenta anche fornito di spazi vascolari ampi, attorno ai quali è manifesta — coi metodi elettivi — una stratificazione di sottili fibre elastiche circondanti i lumi per uno spessore notevole. Tra le maglie di questa rete appaiono ancora presenti, ma come assai ridotte di volume, le cellule che per brevità potremmo designare come « elastogene » riferendoci al rapporto già più volte indicato in questi reperti e che verrà discusso in seguito. Altri lumi vascolari si presentano di calibro minore, ma con pareti a strutture più complesse. Infatti al di là dell'endotelio, ben manifesto per i nuclei sporgenti nel lume, si nota una stratificazione di elementi cellulari, dei quali il protoplasma assume una manifesta colorazione gialla, in contrasto con la sostanza fondamentale circostante, rossa, nei preparati allestiti col van Gieson; e i nuclei hanno l'aspetto bastonciniiforme proprio delle cellule muscolari. Non sempre è evidente, tra questi elementi, la esistenza di fibre elastiche; ma il contorno sinuoso dei lumi vasali ne fa arguire la esistenza: e d'altronde è noto come le fibre elastiche nelle fasi immature non assumono la tingibilità caratteristica delle fibre adulte (BATTAGLIA, BORCHARDT, ecc.).

In conclusione il lume del vaso è occupato da un tessuto di organizzazione (nel quale la presenza di elementi cellulari carichi di emosiderina, e in parte anche di granuli di pigmento liberi, concorre a testimoniare della sua derivazione come da sostituzione di una massa trombotica preesistente) complesso, provvisto di spazi vascolari, e di lumi vasali con pareti differenziate (capillari arteriolizzati): tessuto che per la massima parte presentava i caratteri del connettivo adulto, e in piccola parte un residuo di cromotropia nel tessuto periferico.

Infine la stessa arteria carotide dimostrava ancora alterazioni differenti nel tratto *a monte* e in quello *a valle* della allacciatura. Nel primo il lume vasale è riempito da masse trombotiche con le caratteristiche proprie del trombo da ristagno ricco di fibrina e con struttura indistinta specie nelle parti centrali di esso.

Alla periferia del trombo si osservano, in modica misura, alcune figure caratteristiche, in tutto corrispondenti a quelle che avrò occasione di descrivere a proposito della arteria femorale nell'esperimento II, dove il reperto è ben più spiccato, e che per brevità designo come « arcate endoteliali ».

Il tratto di carotide *a valle* della legatura risulta con struttura normale delle sue pareti e il lume pervio. Però il calibro del vaso è manifestamente ridotto in confronto del tratto corrispondente alla allacciatura e di quello *a monte*: così che tale reperto può anche valere come conferma delle idee esposte dal LÉRICHE e condivise da molti AA. di una conservazione nella struttura e nelle prestazioni funzionali dei tratti vasali finitimi alla legatura, pur corrispondendo a un territorio di irrorazione assai ridotto. Su questo argomento mi sarà dato ancora richiamare l'attenzione nella parte epicritica conclusiva.

ESPERIMENTO II. — *Cane 2* (durata dell'esperimento giorni 140).

Fu praticata la legatura dell'arteria femorale e dell'arteria splenica.

Arteria femorale. — L'avventizia risulta di grossi fasci connettivali e di robuste fibre elastiche interposte. La struttura della media per lo più è regolare: strati di fibrocellule muscolari a disposizione concentrica si alternano con lamelle elastiche a decorso sinuoso fiancheggiate da materiale metacromatico, cromotropo, caratteristico. La S. C. non è uniformemente distribuita e non sempre si presenta con identici caratteri. Di aspetto

omogeneo in alcuni tratti, in altri invece fibrillare non ben netto, si colora anche con diversa tonalità ed intensità in quei punti dove apparisce più manifesta la diradazione dei nuclei delle fibrocellule muscolari oppure la presenza di elementi nucleari piccoli picnotici, irregolari per forma e per distribuzione. Alle alterazioni descritte corrisponde in determinate zone l'aumento della sostanza cromotropa. Il reperto si identifica con quello descritto nello spessore della media nel tratto corrispondente alla legatura (carotide del cane 1) e definito come « falde » di S. C. — Ebbi occasione di confermarlo pure nella carotide allacciata del cane 7, e con varia evidenza in altre sezioni vascolari.

La tunica elastica interna costituisce come un nastro sinuoso continuo su tutta la circonferenza del vaso, che è trombizzato. La massa trombotica, formata da elementi del sangue impigliati nell'abbondante reticolo fibrinoso, aderisce solo in parte alla parete del vaso.

Nella massa coagulata si notano delle sottili fessure, e là dove aderisce si dimostra un singolare comportamento dell'endotelio dell'intima. Esso sollevandosi dalla tunica elastica in direzione prima obliqua, in altri tratti verticale, rispetto alla stessa, si avvanza in forma di *getti endoteliali* costituiti da poche cellule, negli strati periferici della massa trombotica. Tali gettoni si obliquano poi nuovamente in direzione parallela alla circonferenza del vaso, per congiungersi con gettoni analoghi sollevantisi dall'intima a breve distanza, e vengono così a delimitare nuovi spazi vascolari nel cui lume si osservano spesso globuli rossi ben conservati.

Ne deriva perciò che all'interno della tunica elastica si osservano delle particolari formazioni con l'aspetto di *arcate*, in luogo del semplice rivestimento endoteliale intinale.

La convessità delle arcate è poi allineata — per così dire — da un'altra serie di cellule endoteliali che passano a ponte sopra di esse, rimanendone separate — ed insieme congiunte — da una sostanza fondamentale, tenue, colorata in rosa metacromaticamente dal bleu policromo, e tesa come un sottile velo tra le cellule di tali formazioni. Fuochettando si ha la dimostrazione migliore della tenuità di questo velo protoplasmatico, in quanto si scorgono attraverso di esso, per trasparenza, i globuli rossi della periferia della massa trombotica.

In alcuni tratti della circonferenza del vaso si nota, al disopra di una prima serie, una seconda serie di arcate più addentro nella massa trombotica (cfr. le microfotografie N. 1, 2 e 3).

Arteria splenica. (Cane 2).

La tunica avventizia di questa arteria è ricca di fibre elastiche. La media non lascia riconoscere la consueta struttura. Infatti i nuclei delle fibrocellule muscolari vi appaiono come sbiaditi nella colorazione, talora a limiti indistinti, e diradati tra loro. Anche le fibre elastiche non hanno la consueta tingibilità e refrangenza e non dimostrano il decorso sinuoso, caratteristico, ma si riconoscono come sottili filamenti sbiaditi interrotti in più punti e sfibrillati. La colorazione metacromatica del bleu policromo non permette il riconoscimento della sostanza cromotropa. Infine la stessa tunica è intersecata da piccoli numerosi vasi sanguigni con decorso obliquo, o radiale.

La parte centrale del lume dell'arteria è occupata da detriti in parte granulosi, in parte amorfi. A contatto ed in sostituzione dell'intima si trovano dei vasi neoformati, con parete esilissima, contigui tra di loro in guisa da formare una rete molto delicata.

I dati rilevati nell'arteria splenica permetterebbero di concludere che nella parete vasale si sono determinate delle condizioni per lo stabilirsi di processi necrobiotici, con sostituzione della stessa a mezzo di tessuto di organizzazione derivato dagli strati avventiziali, ed esterni della tonaca media. L'aspetto di « angiomatosi capillare » constatato in corrispondenza dell'intima ne sarebbe la conseguenza per neoformazione e sostituzione di tessuto angioblastico, ricco di vasi. Il reperto potrebbe paragonarsi a quello che si verifica nell'essudato alveolare, negli stadi precoci dell'induramento postpneumonico.

ESPERIMENTO III. — *Cane 3* (durata dell'esperimento: giorni 132).

Arteria femorale. — Il tratto in esame non presenta notevole modificazione della parete ed il lume appare pervio e vuoto di sangue.

Arteria splenica. — Le arterie del peduncolo splenico colpite dalla sezione appaiono con lume ristretto e con ispessimento della tunica media. Il lume di molti rami vasali risulta pervio e l'intima indenne. Nei preparati con il bleu policromo più non si dimostra la caratteristica colorazione verde-azzurra brillante degli elementi elastici del vaso. In quelli con la ematossilina ed eosina la tunica elastica interna si presenta discontinua in alcuni tratti, mentre col metodo di Weigert per la elastina si riconosce che l'apparente interruzione corrisponde allo sfibramento del nastro in grovigli di sottilissimi filamenti.

Uno dei rami del peduncolo arterioso apparisce oblitterato. Nel tessuto lasso che lo occlude si trovano numerosi capillari e cellule a contenuto emosiderinico.

Nella media dello stesso tronco vascolare si trovano alterazioni di tipo necrobiotico analoghe a quelle descritte nell'arteria splenica nell'esperimento che precede (cane 2).

ESPERIMENTO IV. — *Cane 6* (durata dell'esperimento, per l'arteria renale: giorni 90; durata dell'esperimento per l'arteria carotide: giorni 32).

Arteria renale. — Nel tratto corrispondente alla allacciatura del vaso, l'avventizia si presenta costituita da fasci connettivali d'aspetto fibroso denso e da lamine elastiche grossolane a percorso concentrico. Il limite tra l'avventizia e la media è segnato nell'arteria renale del cane da un nastro elastico robusto paragonabile in tutto a quello che costituisce la tunica elastica interna.

La tunica media è normale nei due terzi esterni del suo spessore; ma presenta, a tratti irregolari, nel terzo interno, una alterazione che ricorda quella descritta precedentemente con diradamento dell'elemento muscolare e minore colorabilità delle fibre elastiche comprese in questi tratti. In essi però è meno manifesta l'abbondanza di sostanza cromotropa in quanto la intensità di colorazione assunta con il metodo del bleu policromo è assai tenue e quasi mancante in qualche area.

L'aspetto generale della tunica elastica interna risulta festonato, sinuoso su quasi tutta la circonferenza del vaso, però essa è interrotta in più punti, ed i residui del nastro nel segmento frammentato si ritrovano impigliati per breve tratto nel tessuto che ne oblittera il lume. La massa occludente per molte caratteristiche può identificarsi col tessuto di organizzazione repertato pure nell'arteria renale allacciata nell'esperienza prima (cane 1). Consta cioè di sostanza fondamentale che si colora nettamente in rosso-violaceo con il bleu policromo. Alla caratteristica della tingibilità, alla manifesta metacromasia si associano le note peculiari di struttura della S. C. Il tessuto è scavato da ampi spazi vascolari provvisti di sottile rivestimento endoteliale. Gli elementi cellulari che trovansi distribuiti, isolatamente, nella sostanza fondamentale appaiono più radi nella zona periferica contigua alla elastica interna, più stipati attorno ai lumi vascolari. Si distinguono anche qui i due tipi di nuclei: ovalari, debolmente colorati; e, piccoli, intensamente colorati, descritti precedentemente. Con il metodo di Weigert per la elastina si nota la presenza di una delicata rete di fibrille elastiche distribuita diffusamente nel tessuto di occlusione del lume vasale e in maniera più stipata attorno agli spazi vascolari.

Con il metodo di van Gieson il tessuto fondamentale assume colorazione giallo-rossastra. Anche in questa arteria, dunque — come nell'arteria renale dell'esperimento I — la sostanza fondamentale del tessuto di organizzazione che ne occlude il lume, ha i caratteri del tessuto cromotropo delle pareti vasali. Devesi inoltre avvertire che, malgrado la interruzione della elastica interna in segmenti circoscritti, tanto la tunica media quanto il tessuto occludente presentavano delle strutture bene definite, per cui i singoli elementi tissulari dei singoli strati apparivano nettamente differenziabili (v. Fig. N. 4)

La stessa arteria, in un breve tratto situato in tutta prossimità della legatura, si presenta molto ispessita con riduzione e deformazione del lume residuo. L'ispessimento intinale è costituito da abbondante sostanza fondamentale povera di nuclei nelle parti contigue alla tunica elastica interna. Questa risulta denudata del proprio rivestimento endoteliale, e a contatto immediato con la sostanza fondamentale anista. I nuclei che conservano in parte le caratteristiche dei nuclei endoteliali, di tingibilità rilevante, di forma allungata sottile, si trovano con orientamento vario a una qualche distanza dalla tunica elastica, annidati nella sostanza fondamentale. Oltre di questi, si riscontrano tipi cellulari corrispondenti a quelli descritti come nuclei ovalari del tipo fibroblastico; e come cellule « elastogene ».

Nei preparati allestiti con il bleu policromo la sostanza fondamentale compresa nel tessuto intinale ispessito dimostra i ben noti caratteri di struttura e tingibilità propri della S. C. delle pareti vasali.

La peculiarità del reperto in questa zona di ispessimento dell'intima, in confronto di altre già descritte che rientrano nel quadro della così detta endoarterite obliterante, è costituita dalla *struttura del tessuto nel tratto immediatamente circostante il lume vasale residuo*. Infatti nei preparati col van Gieson si mettono in evidenza più strati concentrici di elementi cellulari tra di loro contigui, sottili, quasi affusati, con nucleo centrale — diritto e bastoncini-forme, oppure con estremità ripiegate — disposto secondo l'asse longitudinale, e con protoplasma tinto in giallo paglierino o in giallo con tonalità più bassa, come le fibrocellule muscolari lisce reperibili nel tessuto arteriale ed in altri tessuti ed organi. Il reperto viene completato dalla dimostrazione con il metodo di Weigert di sottili fibre elastiche interposte tra le fibrille muscolari. Non è dimostrabile una vera e propria elastica interna al di là dell'intima nel senso di nastro continuo, ininterrotto, festonato, ecc. Però si distingue l'aspetto ondulato e sinuoso, come se esistesse impalcatura elastica completa, anche se non si riesce a metterla in evidenza. Del resto è noto che varia la affinità verso le colorazioni specifiche del tessuto elastico a seconda dello stadio di differenziazione e di maturità. Analoghi rilievi istologici furono descritti a proposito di « capillari arteriolizzati » nel tessuto di organizzazione, per la maggior parte maturo, che occupava il lume della carotide nell'esperimento I.

Il reperto ora esposto mi ricorda molto da vicino quello descritto da BORCHARDT come « neoformazione vasale endoarteriosa », essendosi osservato il lume di un vaso la cui parete in definitiva sarebbe formata all'infuori ed indipendentemente dai tessuti e dalle pareti proprie dell'arteria; ma deriverebbe — secondo il BORCHARDT — dalla differenziazione di elementi mesenchimali originati dal tessuto di organizzazione neoformato al di là dell'intima nella massa occludente l'arteria stessa. A questo riguardo non sarà inutile ricordare pure i concetti espressi dallo HEUBNER il quale prospettò che « la proliferazione intinale possa subire una differenziazione nel senso di un arteriooma cioè producendo delle formazioni che ricordano la parete arteriosa normale » (VANZETTI).

In riferimento a quanto ho osservato in questo caso, si dovrebbe ritenere che la differenziazione negli strati circostanti il lume residuo si accompagni ad evidente metacromasia della sostanza fondamentale, almeno in una determinata fase del tessuto di organizzazione.

Sempre nella stessa arteria renale, nel tratto a valle della legatura, si avverte che il modicissimo ispessimento dell'intima è rappresentato dalla sostanza fondamentale anista, povera di nuclei, interposta tra l'endotelio dell'intima e la tunica elastica, mentre l'endotelio rimane allontanato da questa ultima. Nessuna alterazione invece nel tratto a monte, dove si constata come l'intima normale del vaso sia rappresentata dal semplice rivestimento endoteliale accollato alla tunica elastica interna. Il lume è pervio e vuoto di sangue.

Arteria carotide (cane 6). — Non si notano alterazioni delle pareti. La media è ricca di fibre elastiche e muscolari distribuite secondo i piani normali di struttura. I metodi di colorazione specifici rivelano la fitta rete elastica interposta tra le lamelle principali. Subito al di sotto del laccio il lume vasale è ostruito da un trombo rosso con abbondante fibrina che aderisce solo per breve tratto alla parete del vaso. Verso la periferia del trombo esiste un sottile spazio riempito da globuli rossi, ben conservati nei loro caratteri morfologici e tintoriali. A ridosso dell'intima si trova anche qui l'aspetto caratteristico di *arcate endoteliali* che si seguono in tratti abbastanza estesi della sua circonferenza. Le arcate sono formate da elementi che si sollevano al disopra della elastica interna e si congiungono, dopo breve percorso nella massa trombotica, con elementi analoghi in modo da circoscrivere degli spazi, delle anse vascolari, presso a poco della stessa ampiezza, contenenti globuli rossi. Le formazioni si seguono ordinatamente e si differenziano anche per la esistenza di un velo di sostanza fondamentale di tipo cromotropo. L'affinità cromotropa se non raggiunge un grado molto elevato è pur sempre molto manifesta.

A valle della allacciatura dove il lume dell'arteria è occupato da una massa trombotica a struttura lassa, si dimostrano delle stratificazioni di cellule fusate congiunte tra loro da sostanza fondamentale cromotropa. In alcuni punti si notano, in mezzo a detti elementi, delle lacune o meglio delle fessure includenti globuli rossi ben conservati.

Nel tratto *a monte* la struttura dell'intima non presenta alcuna alterazione ed è quindi rappresentata dal semplice rivestimento endoteliale in immediata contiguità con la tunica elastica interna.

ESPERIMENTO V. — *Cane 8* (durata dell'esperimento per l'arteria renale: giorni 37; durata dell'esperimento per l'arteria carotide: giorni 19).

Arteria renale. — Nulla di notevole a carico dell'avventizia.

La media è contrassegnata dalla particolare ricchezza di fibre elastiche disposte in forma di lamelle concentriche, ma anche di fibrille numerosissime interposte alle fibre principali. La sostanza cromotropa appare piuttosto scarsamente rappresentata e quasi in proporzione inversa alla ricchezza della sostanza elastica. Si rivela come una orlettatura di sostanza omogenea colorata metacromaticamente, a fianco delle lamelle elastiche più spesse. È ben manifesta in tutto il suo percorso la lamina elastica interna, tappezzata verso il lume vasale dal semplice rivestimento endoteliale.

Nell'interno del lume si scorgono, in tutta prossimità della legatura, masse trombotiche, d'aspetto finemente granuloso, scavate da numerose fessure e aventi rapporto immediato di contiguità, solo in qualche tratto, con la parete vasale.

In questi tratti è facile scorgere un comportamento caratteristico dell'endotelio, che appare sollevarsi dalla elastica interna, sulla quale poggia, assumendo direzione sempre più obliqua, fino a verticale rispetto alla lamina stessa.

Le numerose fessure scavate nella massa trombotica appaiono tappezzate, anche se in maniera discontinua, da elementi sottili allungati con nucleo ovalare povero di cromatina, cioè con i caratteri propri di cellule endoteliali.

Insieme alla presenza di masse trombotiche così permeate — se può dirsi — da tanto numerose cellule endoteliali, allineate lungo le fessure che interrompono la formazione trombotica, colpisce in questo caso la *irregolarità della disposizione degli elementi elastici della tunica media*, come se la parete vasale fosse contratta sul proprio contenuto. Gli elementi muscolari della media non appaiono modificati nella loro forma, numero e disposizione.

Arteria carotide (legata da 19 giorni).

Avventizia costituita da un tessuto fibroso con evidenti « vasa vasorum », ma senza particolari alterazioni. Normale la stratificazione degli elementi muscolari ed elastici

nella media. Tra le lamelle elastiche più spesse si interpongono fitti intrecci di fibre elastiche sottili. Tra queste se ne notano anche talune con direzione radiale, dall'elastica esterna verso l'interna.

Nei preparati allestiti secondo il metodo di colorazione di UNNA-BIJÖRLING con il bleu policromo si riconferma la *ricchezza di fibre elastiche* della parete del vaso e si constata la *scarsità di sostanza cromotropa* corrispondente. Nulla di particolare a carico della membrana elastica interna e del sottile rivestimento endoteliale.

Nel tratto in esame il lume del vaso contiene una massa di sangue che in nessun punto contrae rapporti con la parete.

ESPERIMENTO VI. — *Cane 9* (durata dell'esperimento giorni 25, con allacciatura dell'arteria splenica e dell'arteria femorale).

Arteria femorale. — L'esame microscopico permette di constatare l'integrità delle tuniche vasali, così nel tratto corrispondente alla legatura, come nei tratti a monte e a valle della stessa: la integrità risulta dalla regolare distribuzione degli elementi costitutivi dell'avventizia e della media, e dalla normale disposizione e intensità di colorazione della sostanza cromotropa presente lungo le lamelle elastiche.

Il lume del vaso nel tratto corrispondente alla legatura si trova occupato da una esigua massa trombotica, e solo parzialmente. Verso la periferia ad un tratto gli endoteli dell'intima si sollevano dalla elastica interna a guisa di gettoni endoteliali che, dopo breve percorso, si congiungono con altri analoghi, delimitando degli spazi circoscritti da queste *arcate endoteliali*. Non ritengo necessario di particolarmente diffondermi nella descrizione di queste arcate endoteliali, perchè avrò occasione di tornare ancora sullo stesso reperto più esteso.

In un tratto dell'arteria *a monte* della legatura ebbi a constatare (come in nessuna altra tra le arterie da me studiate) che il lume del vaso appariva ridotto ad una sottile fessura lineare vuota di sangue: questo era raccolto invece nelle piccole dilatazioni situate agli estremi della fessura, che poteva paragonarsi alla figura di 8 in cifra. Tale reperto potrebbe omologarsi con quelli indicati dagli AA. come espressione di coalescenza diretta delle pareti dei vasi, consecutiva a legatura degli stessi.

Arteria splenica. — Presenta scarsa tingibilità dei nuclei della media e delle altre formazioni della parete vasale (fibre elastiche, sostanza collagena, sostanza cromotropa). Meglio conservata è la membrana elastica interna, come appare dalla sua colorabilità.

In un tratto molto circoscritto della circonferenza del lume, di altro peduncolo vascolare, della splenica legata si nota un piccolo sollevamento dell'intima con sostanza fondamentale colorata in rosso dal van Gieson, e in violaceo sporco dal bleu policromo. Il resto dell'intima è intatto (reperto, cioè, di piccolo trombo parietale, organizzato).

ESPERIMENTO VII. — *Cane 5* (durata dell'esperimento giorni 23; furono legate la femorale e la splenica).

Arteria femorale. — Il reperto accennato per la arteria femorale dell'osservazione precedente, si ritrova qui con maggiore espressione.

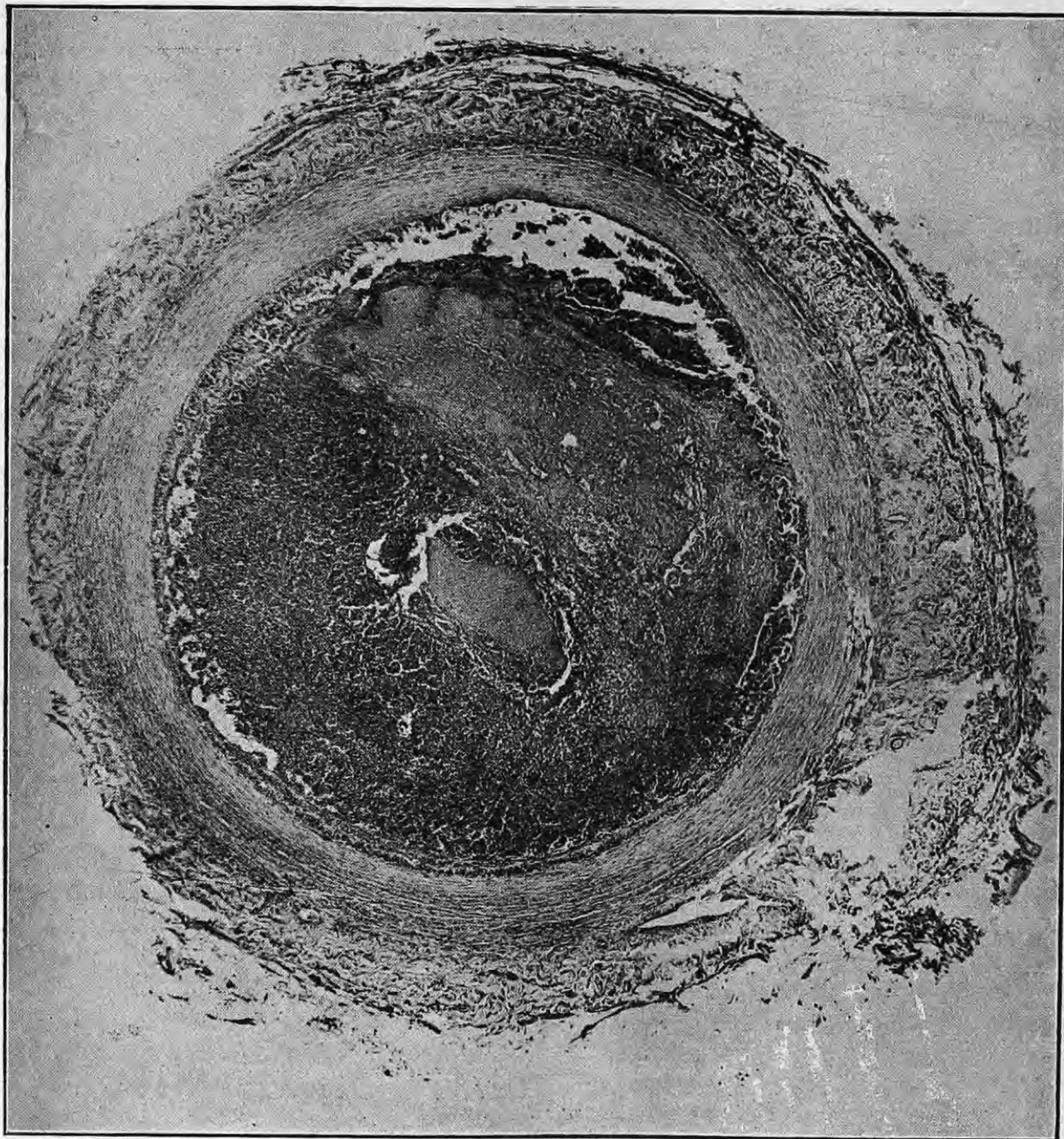
La parete del vaso non dimostra particolari alterazioni delle proprie tuniche. Nell'avventizia spiccano fasci grossolani di connettivo collageno intersecati da spesse formazioni elastiche; nulla a carico dei « vasa vasorum ».

La media risulta costituita da fasci di fibrocellule muscolari alternantisi con le lamine elastiche, fiancheggiate queste ultime da evidenti orli di sostanza cromotropa.

L'elastica interna appare ben sviluppata; e segna nettamente il confine fra gli strati della « accessoria » e le formazioni che sono all'interno di essa.

Il lume appare occupato, nei tratti esaminati, da *masse di sangue* in parte coagulato e in qualche punto aderente alla parete del vaso, in parte costituito ancora da globuli

rossi distinti, isolati. L'endotelio dell'intima si vede sollevarsi in più punti, a guisa di propaggini, che si avanzano nella massa di sangue, coagulata nel lume del vaso; in più tratti, dopo breve percorso, si ricongiungono tra loro, dando luogo ad una specie di « *arcate* » contenenti globuli rossi ben conservati.



Microfotografia N. 1.

Arteria femorale allacciata da 23 giorni (cane 5). Microfotografia di insieme per dimostrare i rapporti delle pareti vasali con le masse trombotiche.

Koritska Obb: 1 - Oc: 3

Gli elementi cellulari che costituiscono queste arcate sono connessi tra loro come da velamenti protoplasmatici, tenui, cosicchè nei preparati colorati con ematossilina-eosina appaiono come formazioni « *piene* », di un materiale colorato in rosa, nel quale siano distribuiti nuclei ovalari (cfr. pure la descrizione datane nel reperto per l'arteria femorale del cane 2). La sostanza fondamentale, ora descritta, assume la tinta rossa metacromatica, con il bleu policromo (fig. 1). Talora si nota, quasi per trasparenza, attraverso il velo di sostanza fondamentale la esistenza di globuli rossi sottostanti ad essa (vedi microfotografia N. 2, forte ingrandimento).

Arteria splenica. — L'avventizia si presenta costituita da connettivo compatto povero di nuclei, nel quale decorrono i « vasa vasorum » e da fibre elastiche con la ordinaria distribuzione. La tunica media risulta ricca di fibrocellule muscolari tra le lamine elastiche con decorso fortemente sinuoso. Queste a loro volta si trovano quasi immerse in una sostanza che riempie gli spazi tra le lamine elastiche e i fascetti muscolari. La sostanza fondamentale che presenta tale disposizione ha aspetto omogeneo o indistintamente fibrillare, assume colorito roseo con l'eosina, rosso-violaceo col van Gieson, e si colora in rosso metacromaticamente con il bleu policromo, dimostrandosi corrispondere alla sostanza cromotropa che accompagna le fibre elastiche della tunica media, e che fiancheggia abbondantemente la elastica interna, dalla parte della media. Fibre elastiche, più sottili, sono addensate negli strati interni della media; più spesse, si riscontrano negli strati esterni; e la S. C. è più abbondante tra le prime, che tra le seconde.

La tunica elastica interna appare manifesta e continua in tutta la circonferenza del vaso come un nastro d'aspetto omogeneo, con decorso fortemente ondulato, e che nei preparati col bleu policromo assume la caratteristica colorazione verde-azzurra brillante, quale assumono tutte le formazioni elastiche, con questo metodo.

All'interno della elastica colpisce il notevole *ispessimento dell'intima con riduzione del lume vasale*. Il tessuto che forma l'ispessimento è costituito da sostanza fondamentale, che nei preparati con l'ematossilina ed eosina appare poco colorata, e da nuclei, disseminati, di due tipi: alcuni allungati ovali o bastonciniiformi, a estremi arrotondati oppure con lieve incurvatura, disposti in varia guisa, a raggio oppure con decorso quasi parallelo alla circonferenza del vaso. Gli altri invece sono più piccoli di dimensione, rotondeggianti o con estremità acuminate e si colorano con maggiore intensità. Il corpo cellulare appare evidente, a limiti netti ben distinti verso la sostanza fondamentale, cosicchè nell'insieme appaiono come cellule stagliate in essa. Il rivestimento del « lume residuo » è fatto da cellule piatte, con sottili nuclei allungati.

Nei preparati con il van Gieson il tessuto fondamentale dell'intima ispessita risulta di colorito roseo, di varia intensità e tonalità, senza una struttura fibrillare, anzi senza una struttura qualsiasi all'infuori dei nuclei che vi si scorgono come annidati. Il citoplasma è rappresentato da un alone di colorito giallognolo attorno al nucleo e rosso vivo al confine dell'elemento cellulare con il tessuto fondamentale.

Nei preparati per le fibre elastiche si dimostra un sottile intreccio di fibrille circondare le singole cellule con nuclei piccoli, poc'anzi descritte. Si osserva poi manifesta nelle parti ispessite dell'intima una sottile rete di fibrille elastiche contigue al lume vasale residuo. Quivi gli elementi cellulari (caratterizzati da un determinato rapporto nucleo-citoplasmatico, con citoplasma evidente intorno a nuclei piccoli ricchi di cromatina e colorati intensamente) sono più addensati, e la rete elastica rimane individualizzata dalle connessioni delle esili fibrille disposte a groviglio intorno ai singoli elementi.

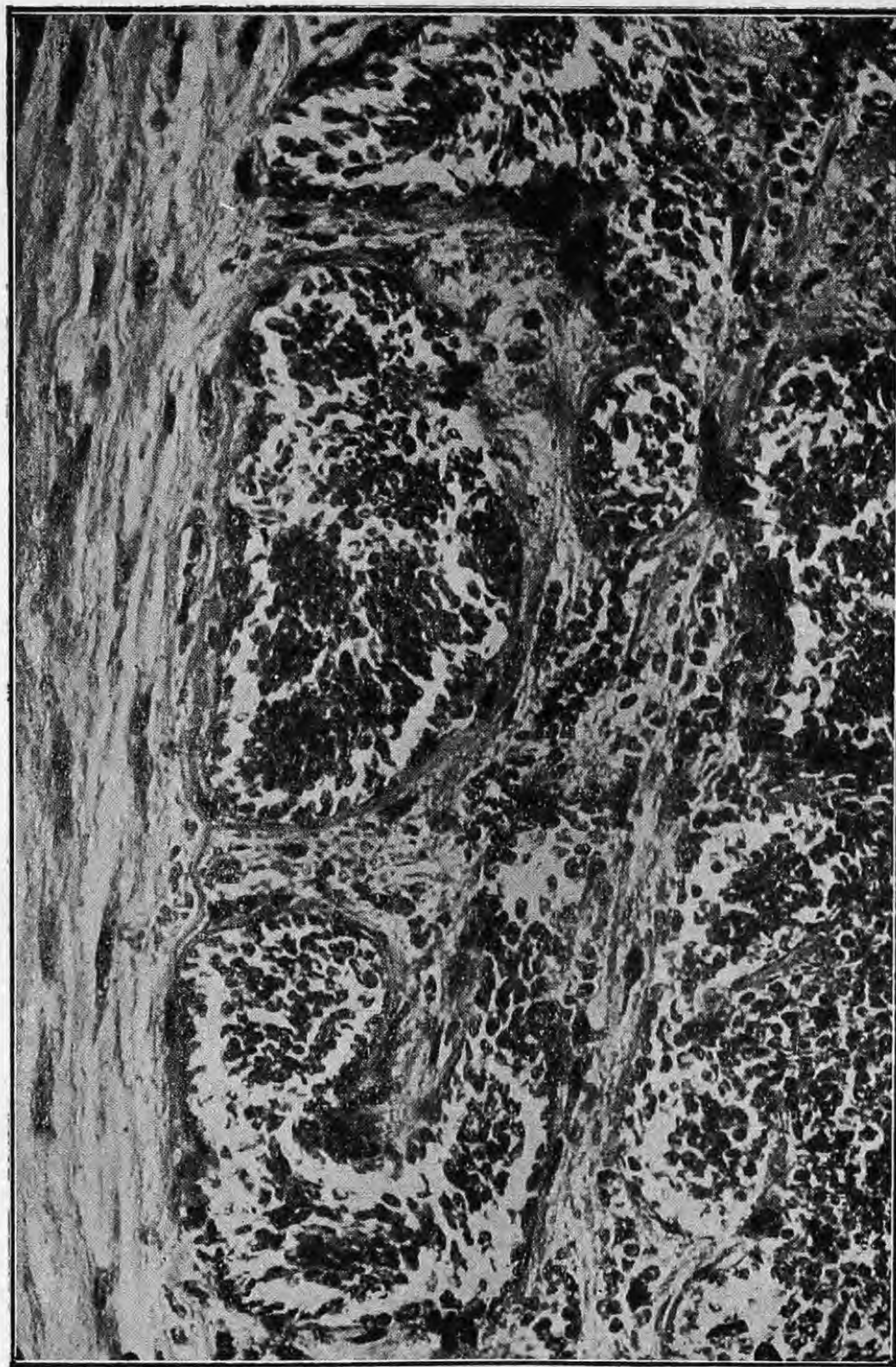
Colorando le sezioni con il bleu policromo spicca con chiara evidenza il colore rosso-violaceo brillante della sostanza fondamentale nell'intima ispessita e così pure appaiono manifeste le differenze tra i due tipi di nuclei accennati ed i loro rapporti con le fibre elastiche, colorate con tonalità caratteristica celeste brillante.

Riassumendo i vari dati, l'ispessimento intinale osservato nell'arteria splenica corrisponde ai reperti già da tempo descritti come episodio che spesso si realizza a seguito della legatura di vasi e descritti come « endoarterite oblitterante ».

Per la caratteristica tingibilità metacromatica della *sostanza fondamentale nell'intima ispessita*, colorando con il bleu di metilene policromo, *mi sembra di poter concludere definendo come « fase cromotropa » del processo evolutivo della così detta endoarterite oblitterante sperimentale*, il reperto qui segnalato e descritto. Il reperto — riprodotto con disegno a colori (v. Fig. N. 5) — corrisponde pure a quello rilevato nel cane 1 nel tratto subito a monte dell'arteria renale allacciata, ed a quello rilevato nel cane 6 in tutta prossimità del laccio posto sull'emulgente.

In quest'ultimo caso però ho classificato la lesione ottenuta, come « arterioma del-

l'arteria » per la struttura più differenziata del tessuto costituente la parete del lume vasale residuo.



Microfotografia N. 2.

Dettagli istologici del reperto di « arcate endoteliali » nel lume dell'arteria femorale (cane 5). Gittate a ponte sovrapposto di arcate endoteliali contenenti globuli rossi bene conservati.

Koritska Obb: 7 - Oc: 3

ESPERIMENTO VIII. — *Cane 7* (durata dell'esperimento giorni 3).

Arteria carotide. — Assenza di alterazioni apprezzabili nell'avventizia, all'infuori della discreta ripienezza di sangue dei « vasa vasorum ».

Nella media la disposizione generale degli elementi costitutivi — su tagli normali all'asse del vaso — appare regolare. La impalcatura di lamine elastiche si dimostra a strati concentrici, più ravvicinati nella metà interna della tunica che nella esterna; l'an-

damento loro è sinuoso e la disposizione corrispondente a quella di formazioni elastiche situate in un materiale in parte d'aspetto omogeneo, in parte poco differenziato e distinto per la struttura fibrillare appena accennata, e che assume tonalità metacromatica rossastra con la colorazione del bleu policromo.

Tale sostanza cromotropa appare quindi senza alcun dubbio in stretto rapporto topografico con gli elementi elastici delle tuniche vasali.

In questa arteria, come già in altre, mi fu dato constatare come l'intensità di colorazione della S. C. appaia più forte negli strati immediatamente contigui alle lamine elastiche, e vada degradando, quasi sfumando, allontanandosi dalle stesse.

Le fibrocellule muscolari della tunica media sono riunite in fascetti di vario spessore: maggiore per quelli degli strati esterni, e minore per quelli degli strati intermedi e interni nella tunica media; corrispondentemente le lamine elastiche appaiono più distanziate negli strati esterni che negli interni: e ciò potrebbe forse dare ragione della maggior quantità di sostanza cromotropa rilevata in genere dagli AA. negli strati interni della media, in confronto degli strati esterni.

La tunica media appare delimitata, verso il lume, da un denso nastro sinuoso, omogeneo, corrispondente alla lamina elastica interna, sulla quale è disposto il rivestimento endoteliale semplice che costituisce, da solo, l'intima del vaso. Il lume — nel tratto esaminato — è ampio, e vuoto di sangue.

A interrompere una disposizione così regolare dei vari elementi costituenti la tunica media del vaso, ho riscontrato, *in punti circoscritti*, e per lo più nella parte intermedia della tunica muscolare, un *disordine nell'orientamento dei nuclei delle fibrocellule muscolari*. Esaminando a più forte ingrandimento tali aree, si nota che i fascetti di fibrocellule muscolari appaiono diradati; e in luogo dei nuclei dall'aspetto normale si vedono formazioni nucleari differenti da quelli, per dimensioni minori, per contorni più irregolari, e per la più intensa tingibilità. Si può naturalmente escludere che essi rappresentino nuclei di elementi d'infiltrazione flogistica, sia per non corrispondere nella loro morfologia ad alcun tipo noto, sia per apparire veramente quali frammenti nucleari, sia per ritrovarsi in aree ben distinte caratterizzate dal disordinato orientamento dei nuclei delle fibrocellule muscolari.

Nelle stesse aree — e con particolare evidenza nei preparati allestiti con il metodo di colorazione del bleu policromo — la *sostanza cromotropa* si presenta con aspetti anormali: anzitutto per occupare *aree più estese* dell'ordinario intorno alle fibre elastiche in determinate zone; inoltre per differenze nell'aspetto, ora omogeneo come di consueto, ora tenuemente fibrillare, e per la intensità di colorazione, varia a seconda dei punti, spesso attenuata come sbiadita. Tra i due ordini di manifestazioni (distruzione limitata delle fibrocellule muscolari, e aumento della sostanza fondamentale nelle zone corrispondenti) risulterebbe una connessione nel senso che i frammenti nucleari appaiono quasi raccolti nella sostanza cromotropa ivi più abbondante. Verrà esposto nella parte epicritica come il fatto possa trovare spiegazione in alterazioni limitate delle tuniche vasali in dipendenza della legatura e consistenti in fenomeni di istolisi (a carico dell'elemento muscolare differenziato: *miolisi*) e di iperplasia della sostanza fondamentale mucoide, o cromotropa, della parete del vaso.

ESPERIMENTO IX. — *Cane 4* (durata dell'esperimento giorni 3).

Arteria splenica. — La disposizione generale degli elementi costitutivi delle pareti è quella ordinaria di una avventizia spessa in confronto al calibro del vaso, ricca di fasci di connettivo fibroso denso, e di grosse fibre elastiche interposte; non si rileva la presenza di una tunica elastica esterna come strato a sè. La media è ricca di fibrocellule muscolari, con l'ordinaria disposizione concentrica, tra elementi elastici, con decorso in parte circolare e in parte come di fibre radiali od oblique. La sostanza cromotropa si riscontra soprattutto nella metà interna della tunica media. Ben conservata l'elastica interna e l'endotelio intinale ad essa direttamente accollato.

Però se in quest'arteria splenica — allacciata da soli tre giorni — sono sempre riconoscibili i vari elementi costitutivi (a differenza di altre legate da maggior tempo, in cui sempre furono riscontrati manifesti fenomeni di necrobiosi), pure l'esame dettagliato mette in rilievo alterazioni abbastanza evidenti e di varia entità da ramo a ramo arterioso, essendo stati compresi nella legatura del meso della milza parecchie diramazioni dell'arteria splenica.

Così anche qui, mentre alcuni ramuscoli apparivano abbastanza ben conservati, altri dimostravano lesioni soprattutto a carico della muscolatura: disposizione irregolare delle fibrocellule muscolari, specie negli strati esterni della media, diradamento di esse, e sostituzione in tratti circoscritti da parte di un tessuto d'aspetto fibrillare, che si colora in rosa con l'eosina, ed in rosso vivo con il van Gieson.

Nelle stesse zone si nota una minore tingibilità delle fibre elastiche. Risulterebbe, cioè, la esistenza di lesioni degenerative e sostitutive *cicatrizziali*, in zone molto limitate della media e in rami dell'arteria splenica legati anche da pochissimi giorni.

Arteria renale. — Scarsi rilievi offre la osservazione di un tratto di arteria renale asportata in prossimità della legatura, datante da soli tre giorni. Spicca soprattutto la ricchezza di fibre elastiche della parete vasale, con disposizione di lamelle fortemente sinuose e stipate fra loro, in strati di vario spessore. Dalle lamine principali si vedono dipartirsi come sottili fibre elastiche « a uncino », che percorrono radialmente la parete e congiungono tra loro le lamine elastiche più spesse. La sostanza cromotropa è scarsamente colorata e rappresentata soprattutto negli strati interni della media. Nulla di notevole a carico della elastica interna e dell'endotelio. Il lume del vaso è vuoto di sangue.

Dal confronto con altre emulgenti prelevate in altri animali della stessa taglia, in tratti non legati, apparisce in questa un maggiore addensamento delle fibre elastiche: il fatto potrebbe essere espressione unicamente di uno stato funzionale, e spiegarsi con la contrazione dell'arteria in rapporto a modificate condizioni emodinamiche locali.

RISULTATI DELLE ESPERIENZE

I risultati delle osservazioni fatte mi sembrano avere un qualche interesse nei rapporti del comportamento della sostanza cromotropa nei processi che si stabiliscono nei vasi (arteriosi) in seguito alla legatura. Essi riguardano sia le modificazioni relative alla parete del vaso considerata complessivamente, sia quelle che intervengono prevalentemente a carico dell'intima, con svolgimento nel lume del vaso. Queste ultime possono ricondursi essenzialmente a processi circoscritti di ispessimenti dell'intima con relativa riduzione del lume vasale (c. d. « endoarterite obliterante »), e a processi di trombosi e di sostituzione delle masse trombotiche da parte di un tessuto complesso, anche se fondamentalmente connettivale, quale s'instaura nella c. d. organizzazione del trombo.

È da rilevare che non ho sempre potuto sorprendere (anche per ragioni contingenti) le alterazioni indotte dalla legatura, nel tratto ad essa corrispondente; però fu potuto sempre esaminare qualche tratto di arteria, in prossimità del punto legato.

I rilievi fatti si riferiscono — come s'è detto — soltanto al comportamento della S. C., nelle arterie, a seguito di legature portate su di esse. Per quanto esuli dal compito propostomi così di descrivere in dettaglio i vari reperti che si osservano a seguito della legatura dei vasi, come pure

di esporre e di fare una disamina critica delle conoscenze che abbiamo intorno a questo argomento, nel trattare della S. C. per cercare di definirne il significato non potrò non accennare — sia pure con la maggiore brevità — agli uni ed alle altre. L'argomento è stato oggetto di numerosissime ricerche, e, come è ovvio, specialmente da parte chirurgica.

Una chiara esposizione delle opinioni e dei risultati relativi — e in parte contraddittori — degli AA., si trova in un lavoro condotto di recente, in questo stesso Istituto, dal Dott. BARCAROLI (1930). I risultati delle ricerche del BARCAROLI collimano essenzialmente con quanto oggi si tende a ritenere quale modalità più frequente di occlusione del lume di vasi legati, e cioè per coalescenza delle pareti opposte dal laccio anzichè per un processo di formazione di trombo e successiva organizzazione di esso.

Nella determinazione poi della formazione del trombo si dà varia importanza a processi d'ordine infettivo per quanto minimi, o piuttosto di lacerazione delle tuniche arteriose indipendentemente da ogni fattore infettivo, lacerazione dovuta secondo alcuni (TORRACA), con ogni verosimiglianza, alla maggiore grossezza del laccio usato nell'esperimento. Numerosissime sono le incertezze sul meccanismo di sostituzione del trombo e la parte da attribuire ai vari elementi della parete vasale.

Come avrò occasione di ricordare più estesamente in appresso, ai sostenitori della proliferazione dell'endotelio e degli elementi connettivali dell'intima (WALDEYER, DURANTE, RANVIER, BAUMGARTEN, CORNIL e MARIE, FORGUE e BOTHEZAT), si oppongono quelli che assegnano maggior valore agli elementi connettivali delle altre tuniche vasali (AUERBACH, FOÀ, MUSCATELLO, KOLOSSOW, CHANTEMESSE, PODYSSOWSKY, BANTI, LUSTIG, ecc.). Altri ancora si attengono ad una dottrina eclettica, per quanto sembrano assegnare maggior peso alla proliferazione degli endoteli dell'intima e delle cellule connettivali sottostanti (BURCI, FICHERA, RAZZABONI). In lavori molto recenti (v. MÖLLENDORFF, MALYSCHEW, CATTANEO) si discute della possibilità da parte dell'endotelio vasale di differenziarsi verso nuove forme cellulari, evolvendo cioè verso i fibroblasti, gli istiociti, e i macrofagi, e perfino verso gli emocitoblasti. Non meno controversa è l'interpretazione dello stabilirsi in molti casi di uno ispessimento dell'intima (endoarterite proliferante) al disopra del punto legato.

Premessi questi rapidi accenni alla complessità del tema passo a riferire i reperti principali ottenuti nei miei esperimenti.

Per quanto riguarda in proprio la parete del vaso negli effetti consecutivi alla legatura di esso, potei rilevare, in linea generale, la non modificazione di struttura delle pareti stesse anche in vicinanza del laccio. Con il confronto dei preparati provenienti da vasi sottoposti a legatura e da vasi omologhi non interessati da alcun intervento, si può constatare una più fitta disposizione delle fibre e delle lamine di fibre elastiche, a carico della media, dei vasi legati, e talora, un decorso più irregolare delle fibrille stesse, in confronto del normale allineamento concentrico. Non mi sembra azzardato

vedere in tale reperto la espressione di una contrazione delle pareti vasali, adattantisi alle nuove condizioni della tensione media del sangue circolante in detti tratti di vasi (cfr. appresso la dottrina di LÉRICHE e POLICARD).

Più strettamente attinenti al mio tema sono le modificazioni, in vero lievi e circoscritte, che riassumo ancora brevemente (delle quali cercherò di rilevare il significato nella parte critica, che segue), e riscontrate in alcune arterie, manifestamente: (arteria carotide, legata da 145 giorni, del cane 1; arteria femorale, legata da 140 giorni, del cane 2; e arteria carotide del cane 7, dopo 3 giorni dalla legatura). Nella media di tali vasi potei constatare, in qualche tratto una *irregolarità* di distribuzione della sostanza cromotropa tra le fibre elastiche e i fascetti di fibrocellule muscolari, in quanto che essa appariva in qualche punto più abbondante, a guisa di « falde » più ampie. Per lo più si notava anche negli stessi tratti una meno regolare orientazione delle fibrocellule muscolari, un loro diradamento e talora la presenza di frammenti nucleari i quali si trovavano come raccolti nelle più ampie falde descritte di sostanza cromotropa. Quest'ultima inoltre appariva ineguale nell'intensità di colorazione e talora con aspetto fibrillare anzichè omogeneo.

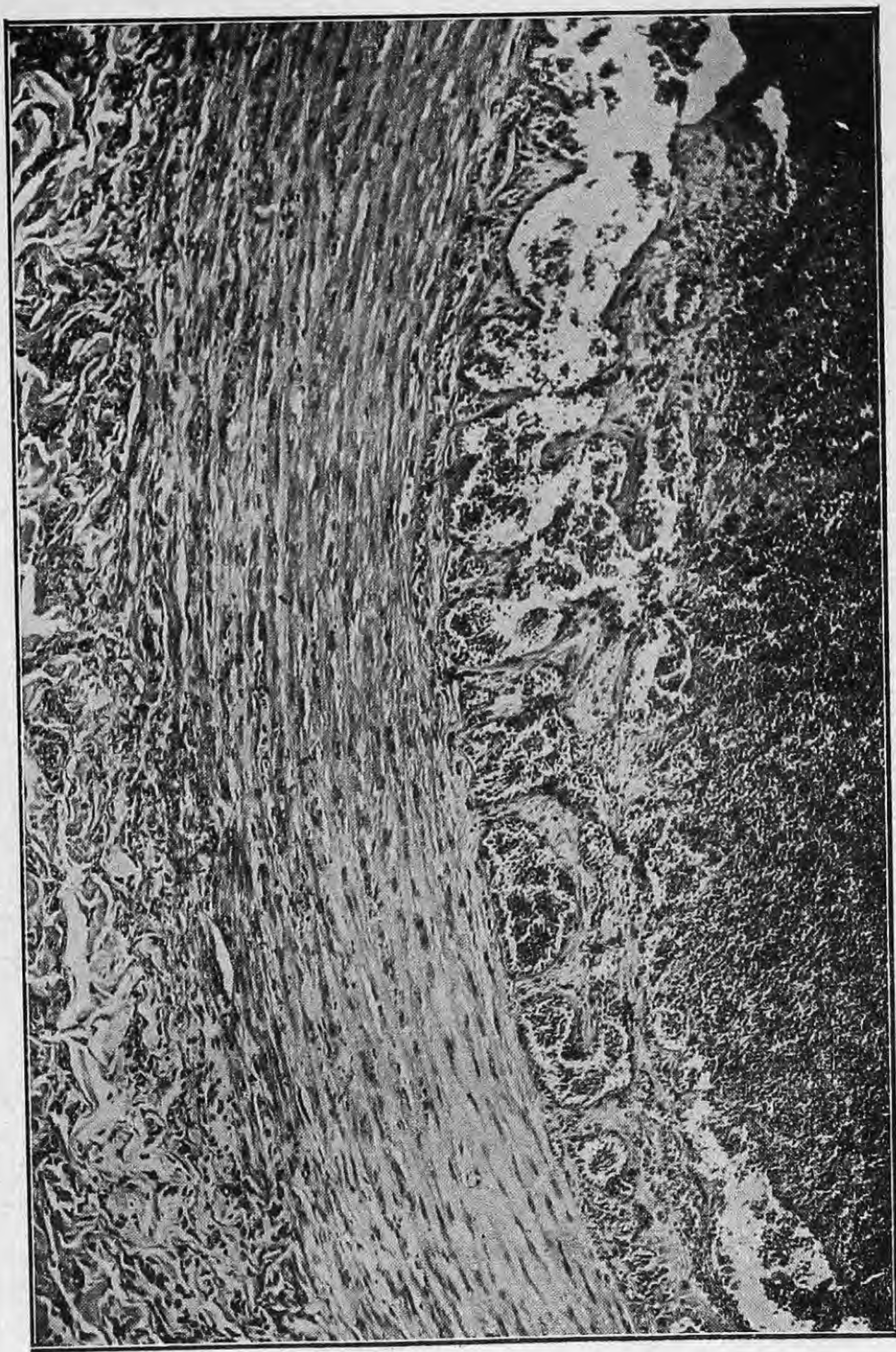
Le altre osservazioni fatte si riferiscono a fenomeni rilevati, nei vasi stessi, all'interno della lamina elastica interna, e in rapporto alla presenza di masse trombotiche nel lume del vaso.

Specialmente manifesta in due fra le arterie occupate da masse trombotiche (arteria renale, legata da 37 giorni, cane 8; e arteria femorale, legata da 140 giorni, cane 2) fu la presenza di numerosissime cellule in parte isolate, in parte in connessione fra loro, allungate, di tipo endoteliale, che occupavano il lume del vaso, nel senso di tappezzare le numerose fessure irregolari che solcavano le masse trombotiche. Detti elementi endoteliali si mostravano in rapporto, se anche in punti circoscritti, con la parete vasale dalla quale, immediatamente al disopra della tunica elastica interna — che appariva integra, — si sollevavano in forma di *gettoni endoteliali*, con direzione perpendicolare alla stessa (fig. 3).

Altre volte il reperto constatato nel lume di vasi occupati da masse trombotiche si dimostrò più complesso, nel senso che tali gettoni endoteliali non apparivano più isolati, e talora quasi gemmanti in elementi cellulari singoli, isolati, nella massa trombotica; ma invece sollevatisi al disopra della tunica elastica interna si insinuavano negli strati più periferici della massa sanguigna coagulata: e dopo breve percorso si vedevano ripiegarsi con direzione parallela alla circonferenza del vaso e congiungersi con altri gettoni, situati a breve distanza dai primi, in modo da venire a costituire quasi delle *arcate* delimitanti nuovi spazi vascolari alla periferia della massa trombotica: tali spazi erano spesso occupati da globuli rossi ben conservati.

Il reperto fu rilevato, con ogni evidenza, in tre arterie femorali legate rispettivamente da 23, 25 e 140 giorni: cane 5, 9, 2; nel tratto sottostante a legatura, praticata da 32 giorni, nella carotide del cane 6; e nella carotide, legata da 145 giorni, cane 1.

I nuclei sottili endoteliali delle cellule costituenti le « arcate » si coloravano in bleu col policromo di Unna; meno evidentemente con i comuni me-



Microfotografia N. 3.

Formazione di « arcate endoteliali » alla periferia delle masse trombotiche.
Rapporti delle arcate endoteliali con l'intima.

Koritska Obb: 4 - Oc: 3

todi impiegati. Gli spazi interposti fra gli elementi endoteliali di queste formazioni erano occupati da un materiale tenue omogeneo colorato metacromaticamente in rosso, che veniva a congiungere gli elementi cellulari come con un sottile velo di sostanza fondamentale cromotropa.

In un caso (arteria femorale del cane 2, allacciata da giorni 140) al di-

sopra di una prima serie di arcate era disposta una seconda serie, seppure incompleta, più addentro nella massa trombotica. Tali figure di « arcate endoteliali » ebbi a riscontrare per lo più nei tratti di arterie prelevati a monte, ma in tutta vicinanza del punto corrispondente alla legatura.

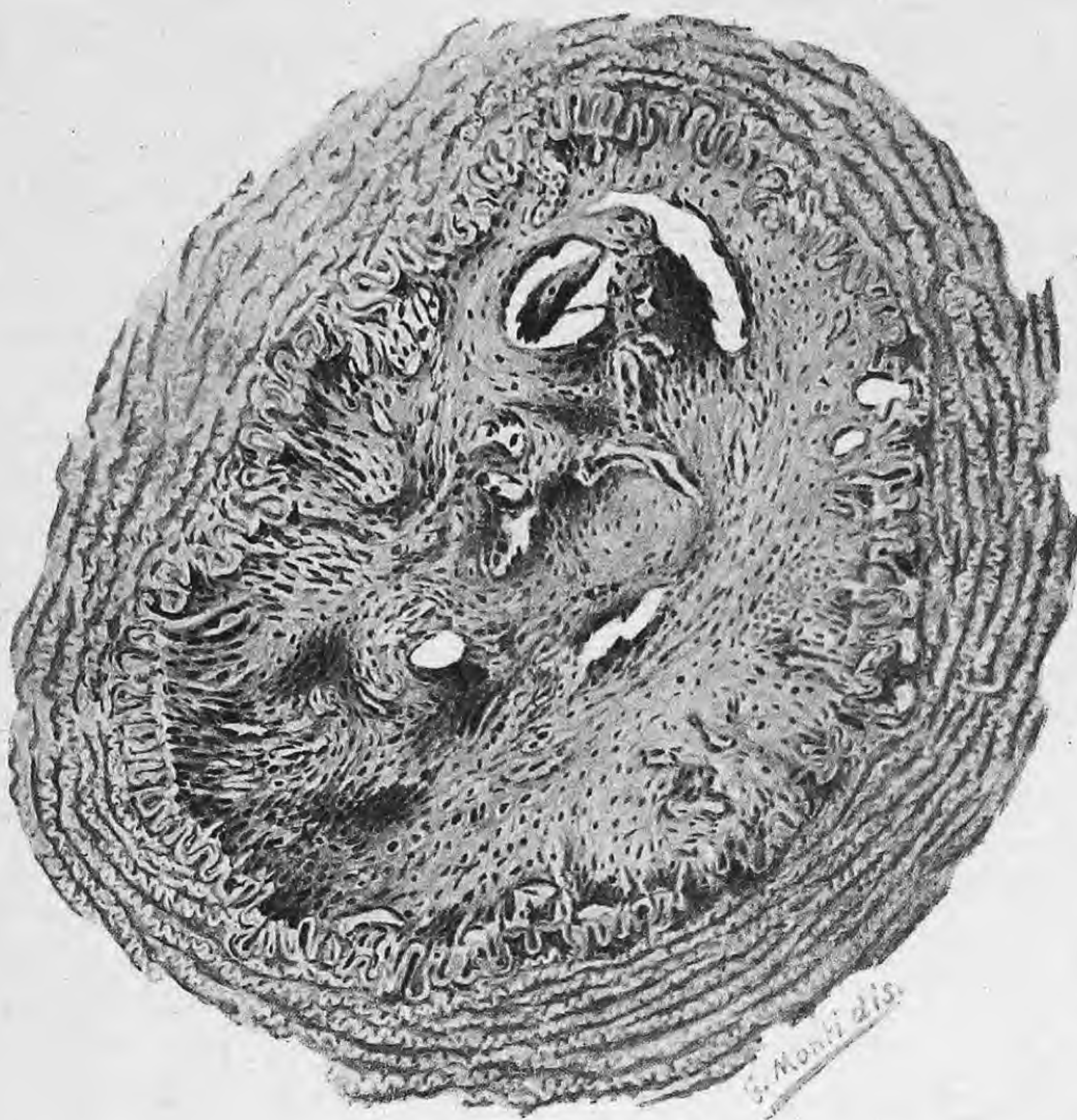
In corrispondenza di tratti di arterie sottostanti alla legatura, ebbi a rilevare in due fra le numerose arterie esaminate (e propriamente *in due arterie renali*, legate da 145 giorni, l'una: cane 1; e da 90 giorni l'altra: cane 6) la occlusione del lume vasale da parte di un tessuto organizzato — comprendente a sua volta nuovi lumi vascolari — strettamente aderente alla parete del vaso, con aspetto della sostanza fondamentale in parte omogenea, in parte indistintamente fibrillare, la quale assumeva una colorazione metacromatica rosso-violacea nei preparati colorati col bleu di metilene policromo di Unna. La tunica elastica interna del vaso appariva essenzialmente integra in tutto il suo percorso, e solo aveva un'aspetto un po' indistinto in un tratto circoscritto nella seconda delle due arterie. Nella massa fondamentale si notavano distribuiti numerosi nuclei allungati con vario addensamento; accanto a questi se ne notavano altri, più piccoli, e più intensamente colorati, appartenenti a cellule d'aspetto poligonale, e a contorni per lo più ben rilevati sulla massa fondamentale circostante. La sostanza fondamentale appariva ancora più o meno addensata, a giudicare dalla sua intensità di colorazione; assumeva un colorito roseo con l'eosina, e un colorito rosso violaceo nei preparati allestiti col metodo di van Gieson. Nella sostanza fondamentale, a immediato contatto con la periferia degli elementi cellulari poligonali (o rotondeggianti) descritti, provvisti del nucleo piccolo intensamente colorato, si notava un alone azzurro chiaro nei preparati col bleu policromo, cioè della stessa tonalità che assume con questo metodo di colorazione il tessuto elastico; e, nei preparati alla Weigert per l'elastina, veniva nettamente confermata la natura elastica di tali sottili fibrille adese ai corpi cellulari descritti.

La evidente metacromasia della sostanza fondamentale del tessuto di sostituzione del trombo che occlude i lumi vasali, mi induce a pensare che possa parlarsi di una *fase cromotropa* nella evoluzione *del tessuto di organizzazione del trombo* (fig. 4).

Pur riservandomi di esporre con qualche ampiezza il significato che può attribuirsi a quest'ultimo rilievo, va notato fin da questo momento, quale dato di osservazione diretta, che nei vasi di cui si tratta (arteria renale del cane), l'endotelio costituisce da solo l'intima, e appare direttamente accolto alla tunica elastica interna del vaso, sempre ben manifesta come un robusto nastro d'aspetto omogeneo a decorso sinuoso. Il comportamento dell'endotelio corrisponde cioè a quello rilevato per la carotide del cane dal SOLOWJEW (*Virch. Arch.*, 261) e per la carotide del coniglio dal BAUMGARTEN e dal MALYSCHEW. Questo dato di fatto, insieme alla integrità rilevata delle pareti vasali, delle arterie occupate dal descritto tessuto di sostituzione del trombo, inducono a ritenere esatto quanto sostengono il CORNIL, il BAUM-

GARTEN, e recentemente il MALYSCHW ed altri, circa la derivazione dal solo endotelio vascolare del tessuto connettivo di sostituzione del trombo.

Le stesse più larghe possibilità di differenziazione dell'endotelio vascolare in fibroblasti, macrofagi, ecc., vengono ribadite affatto recentemente anche dal MÖLLENDORFF per i vasi venosi di organismi adulti (vene della cavia).



Microfotografia N. 4.

Arteria renale allacciata da 90 giorni (cane 6). Distribuzione della cromotropia con caratteri di metacromasia come nel «tessuto cromotropo» delle pareti vasali. Dimostrazione della «fase cromotropa» del tessuto di organizzazione del trombo.

Poichè la sostanza fondamentale dei tessuti così originatisi dalla proliferazione e dallo sviluppo dell'endotelio sarebbe a sua volta un prodotto di elaborazione delle cellule stesse (secondo la concezione più universalmente accettata dagli AA.), non può sorprendere che essa attraversi una fase evolutiva analoga a quella che si è dimostrata propria dei connettivi (in senso lato) delle pareti vascolari, cioè una *fase cromotropa*.

Accettando poi le idee di HUECK del tessuto indifferente che si evolvebbe in tessuto connettivale o elastico per impregnazione di sostanza collagena o di elastina (idee sostenute anche tra noi dal BATTAGLIA, dal COSTA,

dal CELLINA e da altri) si interpreta agevolmente il reperto che ho avuto occasione di riscontrare in un altro vaso nel tratto sottostante alla legatura. E cioè in una *arteria carotide* (cane 1) il lume vasale era occluso da un *tessuto di organizzazione* per sostituzione di un trombo, con sostanza fondamentale per la massima parte con l'aspetto fibrillare del *connettivo adulto*. Solo in un tratto periferico tale tessuto assume ancora un colorito rosso violaceo, come da metacromasia, nei preparati colorati con il bleu policromo di Unna, mentre tutto il resto della massa occludente si presenta incolore. Invece nei preparati col van Gieson la massa occludente assume un colorito rosso brillante come quello proprio della sostanza collagena. Disseminati nella sostanza fondamentale si notano numerosi nuclei allungati del tipo dei fibroblasti, e macrofagi carichi di pigmento ocraceo, corrispondente a emosiderina; infine notansi, scavati nel tessuto, spazi e lumi vascolari, con pareti a più strati di cellule disposte intorno al lume e con aspetto di fibrocellule muscolari. Nei preparati per le fibre elastiche si rileva anche la presenza di sottili anelli elastici al disotto dell'endotelio che tappezza questi lumi vasali: essi cioè si presentano «arteriolizzati» (cane 1: reperto della carotide, dopo 145 giorni della legatura).

In due arterie prelevate a monte della legatura ho potuto riscontrare quel restringimento del lume vasale per ispessimento dell'intima, descritto dagli AA. quale reperto frequente in vicinanza dei tratti di arteria legati, e designato come «*endoarterite obliterante*» (*arteria splenica*, cane 5, durata dell'esperienza giorni 23; *arteria renale*, cane 1, durata dell'esperienza giorni 145). Il tessuto interposto tra la lamina elastica interna e il rivestimento del lume centrale residuo si presenta costituito da un abbondante sostanza fondamentale e da nuclei in essa disseminati con gli stessi caratteri di quelli descritti nel tessuto di sostituzione del trombo nella fase cromotropa: cioè nuclei allungati ovalari poveri di cromatina, e nuclei piccoli di forma irregolare intensamente tinti dalle sostanze coloranti nucleari attorno ai quali si nota un evidente corpo protoplasmatico. La sostanza fondamentale nei preparati colorati col bleu policromo di Unna appariva manifestamente colorata metacromaticamente in rosso.

La sua costituzione appariva omogenea o come di un fitto feltro a intrecchio di filamenti esilissimi difficilmente distinguibili.

Gli elementi nucleari ovalari allungati apparivano spesso con orientamento perpendicolare alla parete del vaso; le cellule — con evidente alone protoplasmatico e nuclei piccoli intensamente colorati — apparivano come stagliate nella sostanza fondamentale. Queste ultime si notavano più numerose al disotto del rivestimento del lume vasale residuo. Si ripeteva anche qui l'osservazione che attorno a questi ultimi elementi, tanto il metodo di colorazione del bleu policromo con la sua tinta azzurro-verdastra caratteristica per gli elementi elastici, quanto quello di Weigert per l'elastina, svelava la presenza di sottilissime fibre elastiche aderenti ai corpi cellulari; e poichè questi ultimi si trovavano aggruppati in maggior numero attorno al lume vasale, in questa

zona si rilevava la esistenza di una rete diffusa di sottili fibre elastiche, nelle cui maglie venivano a trovarsi le cellule su descritte. Il rilievo di una maggiore abbondanza di fibre elastiche attorno a particolari elementi connettivali si trova già nella letteratura (JORES, CESARIS DEMEL, FICHERA e numerosi altri AA.). Più oltre, nella parte critica dei risultati ottenuti, verrà con maggiore dettaglio discusso il significato di un tale reperto.

Un ultimo reperto degno di nota, mi sembra quello rilevato in un tratto di *arteria renale* (cane 6, giorni 90 dalla legatura) in immediata vicinanza e a monte, del punto sottostante alla legatura (occupato quest'ultimo da un tessuto di sostituzione di trombo, completamente occludente il lume vasale). Invece, nel tratto finitimo, che qui si vuole descrivere, persisteva tuttavia un residuo centrale del lume del vaso. Esso era separato dalla tunica elastica interna da un abbondante tessuto d'ispessimento dell'intima, costituito, nella parte periferica, da sostanza fondamentale omogenea, in contatto con la tunica elastica interna, e così povera di nuclei da sembrarne in alcuni tratti del tutto sprovvista: essa assumeva pure manifestamente un colorito rosso violaceo da metacromasia, con il bleu policromo di Unna. Negli strati intermedi del tessuto d'ispessimento accennato, si notava un discreto numero di nuclei ovalari, disposti talora come a fasci tangenti la circonferenza del lume residuo. Gli strati interni, immediatamente confinanti con il lume, presentavano una struttura organoide in modo da lasciare riconoscere, oltre ad un sottile rivestimento d'apparenza endoteliale, esigui ma evidenti strati di fibre elastiche concentrici al lume del vaso, e infine, all'esterno di questi, una serie di due o tre file di elementi che per caratteri nucleari e di tingibilità del corpo cellulare con il metodo di van Gieson apparivano di natura muscolare. Così che nel segmento di arteria descritto si era venuto a formare — a differenza che negli ispessimenti semplici della c. d. endoarterite oblitterante — un nuovo tubo vasale elastico-muscolare attorno al lume centrale residuo.

Dall'esame istologico pertanto risultano evidenti alcune modificazioni veramente caratteristiche e non equivocabili negli strati più interni del tessuto arteriale. Si ha cioè quell'aspetto che venne descritto da HEUBNER, da BAUMGARTEN, da JORES come *arterioma delle arterie*. Su questo reperto — confermato di recente da MALYSCHEW, in esperimenti di doppia legatura della arteria; constatato pure da BORST e da ENDERLEN e da SSOLOWJEW in arterie variamente danneggiate, e che trova pure riscontro nella patologia dell'uomo (BORCHARDT nelle arterie delle estremità, ed altri AA. in condizioni diverse) — avrò occasione di trattenermi nella discussione critica dei risultati.

RILIEVI E CONSIDERAZIONI EPICRITICHE

Il tema che è stato oggetto delle mie ricerche, e cioè lo studio del comportamento della sostanza cromotropa (S. C.) nella legatura dei vasi (arterie di medio calibro di tipo elastico e muscolare nel cane) non trova addentellati — per quanto mi consta — in osservazioni precedenti.

Ciò non significa che i risultati ai quali hanno condotto le mie osservazioni non trovino riscontro — all'infuori che per la S. C. — in alcuni di quelli ottenuti nelle numerose ricerche espletate per lo studio delle alterazioni indotte nelle pareti vasali dai più svariati interventi sperimentali o chirurgici, tra i quali anche la legatura dei vasi. Basti ricordare le ricerche di ALDO FABRIS, di JORES, di BORST e ENDERLEN, di JASSINOWSKY e di numerosissimi AA. anche italiani, e specie nel campo chirurgico, di BURCI, di FICHERA, di RAZZABONI, di TORRACA, di TADDEI, e di altri valorosi dei quali si è pure già fatto cenno.

Lo studio istologico, poi, dei processi consecutivi a lesioni sperimentali indotte nella parete delle arterie, per quanto riguarda il comportamento della S. C. — ma non in conseguenza di legatura di vasi — troviamo ancora espletato dal SSOLOWJEW in due lavori del 1926 e 1929.

In essi furono studiate le alterazioni, e i processi di rigenerazione e di riparazione (con speciale riguardo al comportamento della S. C.) che si verificano quando si inducano, nelle pareti arteriose, lesioni non così gravi da determinarne una profonda distruzione, ma tali da permettere agli elementi della parete di provvedere direttamente alla ricostituzione del punto leso. Il SSOLOWJEW ottenne una tale alterazione graduata, portando un filo di ferro arroventato sulle carotidi e sull'aorta addominale del cane e del coniglio. Mise così principalmente in rilievo la parte che prende la muscolatura liscia della media alla rigenerazione almeno parziale della tunica, resa possibile da un certo grado di conservazione della impalcatura elastica del vaso; confermò quanto era noto, in ispecie per le osservazioni del FABRIS, che anche una sufficientemente progredita rigenerazione delle fibre muscolari va incontro, negli stadi tardivi, a una sostituzione da parte di connettivo fibroso, con distruzione delle fibre muscolari neoformate e delle lamelle elastiche che erano rimaste conservate.

La S. C. avrebbe (come s'è ricordato nella parte generale di questo lavoro) una parte precipua in tale processo, autoctono, per così dire, di ricostituzione della parete vasale in quanto essa inizierebbe e accompagnerebbe i processi di rigenerazione delle fibrocellule muscolari che proliferano (e delle cellule endoteliali), come appare manifesto per un « evidente aumento di massa della sostanza fondamentale cromotropa ai confini dei tratti di media necrotici » (SSOLOWJEW) e per trovarsi in propaggini linguiformi ad accompagnare le cellule muscolari avanzantesi nella parete del vaso alterata.

Nella sostanza fondamentale — che rimane più abbondantemente nel punto cauterizzato della media, anche a processo di rigenerazione ultimato — si verifica poi la neoformazione di fibre elastiche e di fibre collagene con prevalenza di queste ultime secondo SSOLOWJEW, determinando infine una fibrosi del tratto di parete cauterizzato.

I risultati ottenuti nei miei esperimenti mi sembrano permettere alcuni rilievi che si riferiscono al comportamento della S. C. così nello spessore

della parete arteriosa di tratti legati, come nei processi osservati in alcuni casi di « ispessimento dell'intima » a tipo della c. d. endoarterite proliferante, e in quelli di organizzazione del trombo, nei casi in cui si ebbe questo esito nel lume vasale.

A carico della parete vasale le alterazioni da me riscontrate sono molto scarse, se si eccettui il gruppo di lesioni rilevate, con una certa costanza, nei rami del peduncolo vascolare, legato, della arteria splenica.

Infatti la parete arteriosa dei tronchi sottoposti a legatura si dimostra, in generale, ben conservata nella regolare distribuzione, aspetto, configurazione degli elementi costitutivi le varie tuniche della parete vasale e della S. C. corrispondente.

Soltanto in tratti assai circoscritti della parete stessa (e con maggiore evidenza potei rilevare l'alterazione in tre (1), fra i casi studiati) si notano alcuni aspetti che mi sembrano non privi d'interesse: e cioè una distribuzione un po' ineguale della S. C. per trovarsi, specie negli strati esterni o negli intermedi della tunica media, un più abbondante contenuto di S. C., a guisa di falde irregolari, e più ampie di quelle che si trovano nella normale disposizione negli altri strati; una attenta osservazione mi permise di rilevare che tali falde di S. C. contenevano, per lo più, come sparsi in esse, piccoli frammenti di nuclei, irregolari per forma e per dimensioni, con un contenuto di cromatina talora picnotico, talaltra con tonalità di colorazione nucleare in tutto identica a quella dei nuclei delle fibrocellule muscolari. Nei tratti indicati, mentre potevasi escludere con sicurezza l'infiltrazione di elementi estranei alla parete vasale (come da flogosi — d'altronde non esistente microscopicamente, nè macroscopicamente notata nei protocolli) era evidente l'assenza di nuclei di fibrocellule muscolari d'aspetto normale, quali invece si rinvenivano in tutto il resto della parete vasale. L'interpretazione ovvia non può essere che quella di fenomeni circoscritti di lesioni e distruzioni di fibrocellule muscolari della parete. i frammenti delle quali venivano a trovarsi come raccolti in una sostanza fondamentale, con le caratteristiche della cromotropa, che, in quei tratti appariva contenuta in maggior quantità.

Tale reperto, rinvenuto solo in qualcuna delle arterie legate, fa pensare che nella parete loro si sia fatto risentire l'effetto della legatura con maggiore intensità che nelle altre sottoposte a uguale procedimento: onde una limitata distruzione delle fibrocellule muscolari ed un aumento della S. C. relativa: si può vedere in tali reperti la espressione di processi, sia pure circoscritti, di *istolisi* dell'elemento differenziato (cellule muscolari) e di *iperplasia* della sostanza fondamentale.

Un reperto obbiettivo assai simile troviamo riportato in un lavoro del FICHERA sulle conseguenze istologiche e fisiopatologiche della legatura dei

(1) Arteria carotide del cane 1 (giorni 145); arteria femorale del cane 2 (giorni 140); e carotide del cane 7 (giorni 3).

vasi, avente per oggetto lo studio del « circolo collaterale » (*Lo Sperimentale*, vol. LIX, 1905).

Tale A. infatti descrive nella tunica media di tratti di arterie corrispondenti a occlusioni per processi di trombosi, e di sostituzione del trombo, consecutivi alla legatura, l'esistenza di fibre muscolari assottigliate « coi nuclei rimpiccioliti e fortemente tinti » e in qualche punto « meno regolarmente disposte che nei vasi normali, spostate da piccoli spazi chiari, sparsi talvolta di granuli ». Evidentemente gli spazi chiari potevano corrispondere alle aree di maggiore accumulo di S. C., da me descritte a guisa di « falde »: sostanza cromotropa delle pareti vasali, della quale ancora non era stata rilevata l'esistenza all'epoca della pubblicazione del FICHERA, e perciò, non ricercata da questo A.

Il FICHERA riferisce anche che la tunica media era percorsa qua e là da vasi che si avanzano verso la parte centrale dell'arteria oblitterata.

Nelle varie esperienze da me eseguite, soltanto legando i rami del peduncolo vascolare delle arterie spleniche, ho potuto fare una osservazione analoga a quella ora ricordata del FICHERA. È però da notare che in questi esperimenti si produsse una grave alterazione delle pareti vasali con successivi processi di organizzazione a tipo sostitutivo da parte di tessuti provenienti dagli strati avventiziali e periaavventiziali. In tutti gli altri invece, dove non si produssero lesioni così intense delle pareti, e se anche nel lume del vaso si sono stabiliti processi trombotici o di organizzazione del trombo, il reperto suddetto non si è mai verificato. Il tessuto di organizzazione in questi ultimi casi sembra provenire dagli elementi stessi della parete vasale, e propriamente dagli endoteli intimali. Ritengo che gli esperimenti da me fatti concorrano a dimostrarlo.

Il riscontro di aumento della S. C. a seguito della legatura delle arterie, là dove il tessuto arteriale presentava maggiori e più gravi danneggiamenti a carico della muscolare, corrisponde in pieno a quanto era già stato osservato dallo SSOLOWJEW nei suoi esperimenti di termo-causticazione delle pareti vasali.

Con molto maggiore frequenza l'aumento di S. C. fu descritto invece in sede di distruzioni circoscritte di fibre elastiche. Al riguardo basterà ricordare le osservazioni fatte sulla distribuzione della S. C. nella media di aorte luetiche e nella periarterite nodosa (COMEL BERNARDO, ecc.); e che anzi da un notevole numero di AA. si è voluto intravedere un nesso tra S. C. ed attività elastoformativa, in confronto di altri che hanno invece sostenuto un rapporto genetico inverso, la sua derivazione cioè da fibre elastiche degenerate e rigonfie (BENEKE-CELLINA). Pure accogliendo, sul fondamento di bene accertate osservazioni, il concetto generale che possa corrispondere un incremento di sostanza mucoide alla distruzione di fibre elastiche, dai risultati sperimentali ottenuti, non essendosi dimostrata alcuna alterazione della elastina nei tratti di arteria così modicamente lesi in seguito alla legatura, si deve concludere che, *almeno in determinate condizioni sperimentali, l'aumento*

della S. C. abbia piuttosto rapporto con modificazioni dello stato delle fibrocellule muscolari.

Non è senza significato la coesistenza di due processi in apparenza opposti, come la istolisi di fibrocellule muscolari e la iperplasia di S. C., e trova probabilmente analogie in reperti messi in rilievo in particolar modo in questi ultimi tempi con osservazioni di lesioni arteriose spontanee della patologia umana. Trattasi di uno speciale gruppo di malattie, ripetenti condizioni etiologiche svariate, e talune assai poco note (esempio precipuo, le alterazioni dell'albero vascolare, nella « nefrosclerosi maligna » di Fahr), che avrebbero a comune denominatore uno speciale momento patogenetico, secondo il quale le lesioni di tutta la parete o di alcune tuniche sarebbero coordinate a quelle — primitive — dell'endotelio vasale. SCHÜRMANN e Mac MAHON, che allo studio approfondito di tale fenomeno hanno rivolto la loro attenzione utilizzando un abbondante materiale negli Istituti di RÖSSLE e di FAHR, propongono (*Virch. Arch.*, 291, 1933) il termine nuovo di « disoria » per indicare quelle alterazioni che da una difettosa condizione dell'endotelio vascolare — considerato nella sua funzione essenziale di barriera emato-tissulare — si originerebbero così nella parete vasale (e nei parenchimi degli organi), come nel sangue, con espressioni di varia intensità, da caso a caso.

La intensità di colorazione della S. C. nei tratti ove appare più abbondante e con contenuto di nuclei spezzettati delle fibrocellule muscolari, talora è corrispondente a quella della S. C. normale o anche più intensa; talaltra è minore, così da apparire come « sbiadita » (carotide del cane 7, giorni 3).

L'aspetto è, come di solito, omogeneo, o come di un feltro indistinto. In qualche tratto ho notato anche (arteria femorale, cane 2, giorni 140) una struttura fibrillare della S. C. Tale reperto può trovare riscontro nei rilievi fatti da SSOLOWJEW, sulla carotide del cane sottoposta a termo-causticazione: questo A. riscontrò, infatti, nelle prime 24 ore, uno « sfibramento » e una diminuzione della cromotropia della sostanza fondamentale, per giungere, verso il 6°-11° giorno, anche alla completa scomparsa della cromotropia.

La mancanza di quest'ultimo reperto e la limitazione di quelli rilevati, mi inducono a ritenere che il *processo di legatura di vasi arteriosi determini, in generale, soltanto tenui alterazioni nella compagine delle pareti vasali* (in confronto e in contrasto con altri interventi ritenuti pure di modica intensità quale per esempio la causticazione termica adoperata dal SSOLOWJEW): alterazioni delle quali sarebbero un indice adeguato anche quelle rilevabili a carico della S. C.

A questo gruppo di osservazioni farebbero contrasto soltanto i reperti rilevati nei monconi di rami arteriosi legati, del *peduncolo vascolare della milza*.

In cinque esperimenti riguardanti la legatura della splenica ho potuto constatare: in un solo caso il reperto di una « endoarterite oblitterante (cane 5, durata dell'esperimento dalla legatura giorni 23); negli altri casi, fu

comune il reperto di fenomeni regressivi piuttosto accentuati, della parete vasale; e talora di sostituzione, di porzioni della stessa, con tessuti cicatriziali. Così in un secondo esperimento — a lume pervio dei monconi vascolari — si notò l'esistenza in alcuni dei rami esaminati, di aree della parete, con caratteri cicatriziali, nello spessore della media (cane 4, giorni 3); e nei tre casi (cane 9, giorni 25; cane 3, giorni 132; cane 2, giorni 140) fu comune il rilievo di una scarsa tingibilità, di tutti gli elementi della parete vasale, di una scomparsa — spesso ad aree ravvicinate — della cromotropia dalle sedi ordinarie, di alterazioni grossolane di frammentazione, o di minore tingibilità, o di scomparsa delle fibre elastiche e muscolari nello spessore dei peduncoli vascolari soprapstanti alla legatura. A queste alterazioni regressive si associavano, in alcuni ramuscoli, evidenti fenomeni di sostituzione della parete da parte di un tessuto di granulazione che dall'avventizia si avanzava nello spessore delle tuniche vasali verso il lume. Ivi si notava la presenza di vasellini a disposizione radiale nella media del vaso legato (cfr. l'osservazione citata del FICHERA) e che erano in continuazione con un tessuto a struttura lassa che ne occupava il lume, tessuto costituito essenzialmente da numerosi sottili vasi capillari, così che potrebbe parlarsi di un aspetto angiomatode del tessuto di organizzazione (angiomatosi capillare).

E poichè le condizioni di esperimento furono eguali per tutti gli interventi praticati, il contrasto rilevato tra il comportamento dei rami della splenica e quello degli altri vasi sottoposti a legatura, fa pensare a una diversa resistenza — forse in connessione con particolari strutture — dei tronchi dei diversi distretti vascolari.

Ho creduto opportuno di prospettare e di insistere sull'evidente contrasto di questo reperto, della sostituzione da parte di un connettivo di origine avventiziale nei rami occlusi della splenica (in seguito a legatura del peduncolo, in associazione ed in conseguenza di gravi lesioni distruttive delle tonache muscolari), in paragone di reperti osservati legando tutti gli altri vasi, per il significato che può avere. La ragione del contrasto, a mio avviso, è da ricercarsi nel fatto che i fenomeni di « organizzazione » che si verificano, nei due casi, sono diversi nella loro essenza (« organizzazione conservativa o sostitutiva » l'una, « evolutiva o estruttiva » l'altra) (1). Una somma di studi oramai lunga, fino ai recentissimi (v. il lav. cit. di SCHÜRMANN e Mac MAHON) ha dimostrato il fondamento di questi concetti, e le presenti ricerche pertanto contribuirebbero a confermarlo con la diversità dei risultati, a seconda del distretto vascolare occluso, pure in confronto dello stesso dispositivo sperimentale.

Anche il SSOLOWJEW nelle più volte citate esperienze sugli effetti di una termocausticazione graduata delle pareti arteriose, trattando della guarigione, ha trovato che essa può decorrere in duplice maniera: quando rimanga con-

(1) « Organisationen in erhaltungsphysiologischem Sinne; Organisationen in entwicklungsphysiologischem Sinne » come si esprimono SCHÜRMANN e Mac MAHON, *loc. cit.*, pag. 181.

servata l'impalcatura elastica della media, si verifica una parziale rigenerazione delle fibrocellule muscolari, partente dai confini del tratto leso, e ad essa segue la fibrosi con il meccanismo su ricordato; nel caso opposto, che si abbia una alterazione della parete vasale con distruzione dell'impalcatura elastica, i processi rigenerativi (astraendo dagli ispessimenti dell'intima) sono appena accennati, e si verifica una proliferazione e penetrazione del connettivo perivascolare nella parete vasale, con susseguente formazione di cicatrici.

Questo secondo modo di decorrere del processo di guarigione, anche il SSOLOWJEW ebbe a osservare soltanto in singoli casi, e ne ricerca i momenti determinanti in condizioni forse varie da caso a caso, come per esempio una eccessiva neoformazione periavventiziale di tessuto di granulazione, oppure una debole rigenerazione da parte degli elementi della media o una diminuzione di resistenza della impalcatura elastica della media, e così di seguito.

Si oppongono, anche qui, processi di guarigione delle pareti vasali con fenomeni rigenerativi da parte degli elementi della stessa parete, a processi con sostituzione della parete da parte di un tessuto di granulazione proveniente da tessuti periavventiziali.

Sintetizzando con precisione il suo concetto, il SSOLOWJEW ritiene per dimostrato che lo speciale modo di instaurarsi dei processi di guarigione delle pareti vasali debba mettersi in rapporto con le condizioni di nutrizione delle stesse, e con la struttura della parete delle arterie specialmente della impalcatura elastica, che « può influenzare l'andamento del processo di rigenerazione, apparentemente in maniera puramente meccanica ».

Mi sembra evidente che le due maniere principali di guarigione delle pareti vasali illustrate dall'A. corrispondano ai due tipi di processi di organizzazione dei quali ho fatto parola: soltanto ritengo che pur ammettendo fondamentale il concetto di una varia conservazione della tessitura del vaso a influenzare l'andamento di processo di rigenerazione, entrino pure, nel determinismo di quest'ultimo, fattori diversi da quelli puramente meccanici, come accenna del resto lo stesso SSOLOWJEW, parlando di condizioni di nutrizione del vaso, e come apparirà più documentato dall'esposizione ulteriore.

* * *

Ma oltre a questi reperti ve ne sono anche altri di non dubbio interesse che hanno trattenuto maggiormente la mia attenzione. Intendo riferirmi a quelli che ho identificato e descritto come « fase cromotropa » della così detta endoarterite proliferante, consecutiva alla allacciatura, e come « fase cromotropa » del processo di organizzazione del trombo; ed a quelle particolari formazioni o strutture — alla periferia di masse trombotiche — che ho definito come « arcate endoteliali ».

Come è noto, in conseguenza di lesioni più o meno gravi della parete vasale, si stabiliscono frequentemente degli ispessimenti dell'intima in misura

proporzionale alla gravità della distruzione della media (1). Se invece la distruzione raggiunge gradi troppo estesi (2), o troppo intensi, come per esempio nella necrosi della media da adrenalina (3), allora non si verifica alcun ispessimento intinale. Gli ispessimenti dell'intima concentrici al lume vasale, osservati in qualche caso dopo la legatura di tronchi arteriosi, non possono essere omologati a quelli testè accennati, perchè, come si è visto, nei miei esperimenti le alterazioni delle pareti vasali mancavano del tutto o erano assai lievi.

E invece mi sembra che tale ispessimento concentrico dell'intima (che per una delle due osservazioni: cane 1, arteria renale, corrispondeva esattamente al tratto prossimale dell'arteria in continuità con il tratto sul quale era caduta la legatura, occupato dal trombo organizzato, in « fase cromotropica ») sia da interpretare, nel modo più semplice ed adeguato, come dovuto « alla presenza di un tessuto che si avvanza all'innanzi della membrana elastica interna, restringendo il lume stesso in varia misura a seconda del grado di sviluppo, tanto più notevole quanto minore è la distanza dal punto legato » (FICHERA, *loc. cit.*, pag. 63).

Il FICHERA dopo aver osservato che l'ispessimento dell'intima « al di sopra e al di sotto del punto legato, oltre il tratto occupato dal tessuto di sostituzione del trombo » era stato già notato da antichi AA., tra i quali egli cita lo SCHULTZ, il THOMA, il PEKELHARING, l'APOLLONIO, rileva il fatto che la proliferazione « si estende nei due tratti del vaso nei quali il sangue perde della propria pressione e rallenta il suo corso ».

A questo punto può essere ricordato come si accordi con tale concetto l'osservazione fatta da BENEKE, e che data già dal 1890, che cioè quando in un vaso cessi bruscamente la circolazione, con il venir meno della pressione del sangue, si vede subito stabilirsi una proliferazione cellulare e connettivale dell'intima a riempire lo spazio del lume vasale. In un lavoro recentissimo (1931), poi, lo stesso A. oppone tale processo a quello che si avrebbe quando la pressione del sangue diminuisca assai lentamente in un vaso: l'intima allora « deve essere detesa del tutto gradualmente, senza proliferazione cellulare e invece con rigonfiamento della sostanza fondamentale » (*Beitr.*, 87, pag. 311).

Solo tenendo presenti le eventualità di tali meccanismi diversi (e forse, in speciali condizioni fisio-patologiche, accoppiati) può venir valutato il ravvicinamento prospettato dal FICHERA tra il rimpiccolimento del lume che si verifica per la proliferazione dell'intima, in un vaso legato, e quello notato da THOMA e da WESTPHALEN per le arterie ombelicali e in altri territori vascolari, dopo la nascita, per le mutate condizioni del circolo, e da THOMA e da LA TORRE nelle arterie uterine dopo il parto.

(1) SSOLOWJEW, *Beitr. path. Anat.*, 83, pag. 499.

(2) SSOLOWJEW, *cit. preced.*, pag. 498.

(3) LANG, *Virch. Arch.*, 248, 1924.

Un contributo esauriente sulle trasformazioni involutive del dotto arterioso di Botallo nella specie umana è stato portato dal COSTA, pochi anni or sono (« Cuore e Circolazione », 1930), avendo anche particolare riguardo al comportamento della S. C. in tale fenomeno. Egli ha potuto dimostrare come la proliferazione intimale corrisponda essenzialmente a un ispessimento connettivo-elastico, al quale si associa pure una intensa iperplasia dell'elastica interna, e un'attiva differenziazione elastica nella tunica media. La sostanza mucoide si fa sempre più scarsa parallelamente alla differenziazione elastica. Quest'ultimo reperto l'A. adduce contro la interpretazione di quanti affermano che la sostanza mucoide appaia « in zone e tessuti ad abbassata nutrizione » (« tessuto braditrofico » di M. Burger, 1921) (BENNINGHOFF, cit. dal COSTA). Sta di fatto contro una tale interpretazione la diminuzione riscontrata della sostanza mucoide nel dotto di Botallo in involuzione, in confronto del periodo intrauterino (COSTA).

Ho citato tali reperti del COSTA non soltanto perchè i miei risultati, in condizioni ben diverse, si accordano con le sue valutazioni, ma perchè mi sembra diano una misura obbiettiva della complessità del fenomeno della chiusura post-natale di alcuni rami arteriosi, in confronto dei processi di ispessimento dell'intima nelle circostanze su ricordate (1).

Diversi nella loro eziopatogenesi i processi di ispessimento dell'intima concomitanti gli uni ad alterazioni delle rimanenti tuniche, e consecutivi gli altri alla legatura di tronchi vasali, corrispondono entrambe nella loro essenza a quelli che JORES raggruppa nel concetto di ispessimenti dell'intima di carattere « rigenerativo », cioè di adattamento o di compenso.

Senza entrare in merito dell'argomento è risaputo come sia difficile tracciare un limite netto tra questo tipo di ispessimento dell'intima e quello che si designa come « endoarterite produttiva od obliterante » in senso stretto. La difficoltà sta nel fatto che per accettare una tale distinzione occorre quasi sempre valutare, al di là del solo reperto istologico, tutti quei dati che permettono — per il caso in ispecie — di escludere la origine infiammatoria del processo intimale.

Appartengono, secondo JORES, agli ispessimenti compensatori dell'intima, detti anche « ispessimenti rigenerativi intimali », quelli che sopravvengono nei procedimenti di legatura o di interruzione dei vasi, ma anche quelli che si verificano nella infiammazione della media e dell'avventizia.

Dominano, per questi ispessimenti, altre leggi che quelle delle infiammazioni; ma, soggiunge lo stesso JORES, che, mentre per la forma di « endoarterite produttiva od obliterante » propriamente detta è spesso difficile di stabilire la natura infiammatoria della lesione (dove la necessità di quei

(1) Per completezza debbo aggiungere che il COSTA ha dimostrato come il più spesso la proliferazione intimale non sia sufficiente a determinare una perfetta chiusura anatomica del vaso, che si completa in un secondo tempo per la formazione di un « cilindro siderotico-calcareo a spese del sangue ristagnante e colliquato », avvolto da un tessuto di sclerosi fibro-elastica nella quale si trasforma la parete del dotto.

valori chiamati in causa, oltre al reperto istologico, come s'è ricordato), per gli ispessimenti compensatori dell'intima è talora difficile a dirsi fino a che punto la proliferazione ha valore d'infiammazione produttiva, e fino a quale di accrescimento per adattamento.

Tali rilievi vengono di nuovo richiamati nel lavoro di SCHÜRMANN e Mac MAHON (già cit.) per denotare come i due tipi di *organizzazione* (conservativa o sostitutiva, ed evolutiva od estruttiva) che si attuano anche nei processi di « endoarterite » non siano poi da tenere distinti in modo troppo rigido: anche perchè si trovano forme e quadri di passaggio, dove s'incontrano insieme alterazioni parziali dell'uno e dell'altro ciclo di sviluppo, quali l'iperplasia (delle sostanze fondamentali) e l'istolisi. Il processo d'ispessimento intinale consecutivo alla legatura dei vasi è considerato però concordemente come un processo puro di accrescimento per adattamento.

Al concetto di una pura *iperplasia per proliferazione delle cellule endoteliali dell'intima, con produzione di sostanza fondamentale abbondante, negli ispessimenti concentrici di tale tunica, connessi a legatura di tronchi arteriosi*, mi sembra portino un qualche contributo anche i risultati delle mie osservazioni.

È bensì vero che nella valutazione di risultati va sempre tenuta presente la disposizione dell'esperimento adottata, potendo questa influire determinando risultati differenti: onde l'illecito di asserire la portata generale dei risultati delle proprie esperienze.

Però, tenute presenti tali limitazioni, è permesso trarre alcune conclusioni, almeno come pertinenti a manifestazioni parziali accertate.

È dibattuta da lunghissimo tempo la questione della possibilità o meno che le *cellule endoteliali dei vasi adulti* siano in grado di produrre cellule connettivali, in condizioni spontanee, o provocate, da interventi portati sulla via sanguigna. Tale possibilità è ritenuta molto verosimile nei lavori di numerosi AA. che per i primi si occuparono dell'argomento. (La letteratura antica è riportata in HEUKING e THOMA, *Virch. Arch.*, 109, 1887).

Recentemente troviamo ripresa la questione per esempio dal MALYSCHEW (1929), il quale si è proposto di saggiare ancora sperimentalmente il comportamento dell'endotelio dei grossi vasi, nella sua capacità a evolversi in fibroblasti o anche in altre direzioni, in quanto che era stato studiato precedentemente quasi soltanto quello dei capillari e del sistema reticolo endoteliale, e, anche in questi domini, con risultati contraddittori.

A una serie di AA. che contrastano all'endotelio dei vasi a completo sviluppo la capacità di trasformarsi in connettivo (SENFLEBEN, RINDFLEISCH, BUBNOFF, COHNHEIM, e, in tempi più recenti, DOBROWOLSKAJA, TORO, HUSELL, MERKEL, MUSCATELLO — secondo l'enumerazione che ne fa il MALYSCHEW), si oppongono altrettanti, antichi e recenti (BOETHER, RIZOR, RAAB, PFILITZER, BURDACH, PICK, HEUKING e THOMA, SOKOLOFF, BENEKE, ZAHN, PEKELHARING, ORTH, BORST, MARTIN HEYDE, JORES, D'ANTONA, e altri) che ritengono dimostrata una tale possibilità, a partire, come caposcuola, dal BAUMGARTEN con le classiche esperienze da lui istituite, osservando quanto accade in un tratto

di arteria isolato tra due legature: esse dimostrarono che l'endotelio si sviluppa in un tessuto connettivale determinante ispessimento dell'intima, anche senza che si stabilisca qualsiasi formazione di trombo.

Troppo lunga esposizione necessiterebbe una sufficiente rassegna della questione; però sia concesso di rilevare come, nel fondamentale suo lavoro, il BAUMGARTEN sottolinea l'importanza che ha nell'apprezzamento dei risultati la esatta valutazione della disposizione sperimentale adottata. Infatti egli osserva che le esperienze di MERKEL — che sembrarono apportare il più valido fondamento al dubbio sollevato da MARCHAND sulla capacità dell'endotelio vasale a produrre connettivo — erano condotte in maniera da ledere piuttosto gravemente tutta la parete vasale. In tali condizioni, scrive il BAUMGARTEN (*Deut. Path. Ges.*, 1903), « l'endotelio in gran parte distrutto, o più o meno fortemente danneggiato, può partecipare solo relativamente poco ai processi reattivi, mentre, d'altra parte, gli elementi cellulari della media — per le stabilitesi necrosi parziali della parete, e le numerose rotture delle fibre elastiche — sono stimolati a una sproporzionatamente intensa attività reattiva; inoltre avvengono già precocemente, e nei punti più diversi, « contatti e mischiamenti » della proliferazione delle cellule della media con quella delle cellule endoteliali, così che nell'ulteriore decorso viene assai difficoltà, o resa quasi impossibile, una distinzione dei due prodotti di proliferazione e la determinazione della loro partecipazione alla definitiva formazione di connettivo ».

Le esperienze di BAUMGARTEN traggono il loro valore probativo dalla integrità delle tuniche vasali (media e lamina elastica interna) nel tratto di arteria in cui l'A. portò l'osservazione; e dalla disposizione anatomica per la quale nella carotide del coniglio (oggetto della sperimentazione) l'endotelio giace « immediatamente » sulla elastica interna. « Nell'intima della carotide di coniglio non esiste altra matrice cellulare all'infuori dell'endotelio » (BAUMGARTEN, *loc. cit.*, pag. 117).

Nel tratto intermedio alle due legature, e a distanza da queste, l'esame istologico dimostra con ogni evidenza che l'endotelio prolifera e che i suoi derivati si trasformano in fibroblasti e questi in connettivo.

Non si nega con ciò che all'ispessimento dell'intima possano concorrere, in determinate circostanze, e forse per determinati vasi, altri elementi della parete vasale oltre all'endotelio (per esempio le recenti esperienze di SSOLOWJEW dimostrerebbero ancora una volta la possibilità di migrazioni di fibrocellule muscolari dalla media, lesa, nell'intima): ma ciò non deve valere — come è accaduto — a far rifiutare all'endotelio, anche di vasi a completo sviluppo, la capacità di « organizzare » un nuovo tessuto, con neoproduzione, oltre che di connettivo, anche di fibre elastiche e muscolari.

E veramente il tema amplissimo non concede la disamina ulteriore degli argomenti addotti ancora in favore o contro tali derivazioni e specialmente per le fibrocellule muscolari.

Il WERTHEMANN, che nell'Istituto di RÖSSLE ha studiato la neoformazione postfetale dei vasi, nel materiale offerto dagli ispessimenti fibrosi della pleura, ha contribuito a confermare la derivazione di fibre muscolari lisce dal connettivo, come già pensavano antichi AA. (J. ARNOLD, 1867): dimostrando che attorno al tubo endoteliale dei capillari neoformati delle membrane pleuriche fibrose, le fibrocellule muscolari del vaso che si evolve

in arteria (« periodo ascendente della modificazione vasale ») si originano dai « fibrociti » (nel senso di WERTHEMANN) dell'accessoria dei capillari neoformati. Detti « fibrociti » corrispondono a cellule connettivali, sdifferenziate, multipotenti, (omologhe alle cellule mesenchimali (1) dell'organismo fetale) che derivano dal connettivo dell'organismo adulto; si dispongono attorno al tubo endoteliale di neoformazione, e, una volta adattatevisi, si sdifferenziano, a seconda dei bisogni, in determinate direzioni. Analoga derivazione di cellule muscolari lisce da cellule connettivali dell'endocardio nell'uomo, attraverso una serie di forme ben determinate, è stata ampiamente illustrata dal BENNINGHOFF (1926). Ma gli AA. che comprovarono di una discendenza di *cellule muscolari lisce dagli endoteli, nell'intima neoformata*, in occasione di suture vasali, furono BORST e ENDERLEN (1909), attribuendo così senz'altro a questi endoteli carattere « mesenchimale multipotente ».

Il MALYSCHW (1929) ripetendo le osservazioni su tratti di arteria legati, con dispositivo analogo a quello del BAUMGARTEN e sullo stesso materiale (carotide di coniglio) giunse agli stessi risultati dell'A. citato, circa le capacità di sviluppo e di organizzazione proprie dell'endotelio, dei tratti di arteria isolati tra due legature; e sostenne che essi possono anche dar luogo a istiociti, a macrofagi e a cellule che, « formalmente », non differiscono in nulla dagli emocitoblasti.

In un dibattito tuttora così vivace sulla contrastata capacità connettivogena degli endoteli di vasi a completo sviluppo, a me sembra che i miei esperimenti possano portare un contributo nel senso che concorrano a comprovare una tale capacità.

Infatti i vasi sui quali ebbi a praticare la legatura, nel cane, (arteria carotide, femorale, splenica, e renale) mi si dimostrarono costituiti, nella loro intima, soltanto da un endotelio che poggia immediatamente sulla membrana elastica interna, sempre ben sviluppata quest'ultima, come un nastro spesso, fortemente sinuoso.

Questo dato anatomico — che naturalmente è fondamentale per la dimostrazione dell'origine del nuovo tessuto dell'intima, dall'endotelio (come già negli esperimenti del BAUMGARTEN e del MALYSCHW, citati) — trovo confortato da reperti morfologici consegnati come accertati nella letteratura relativa. Nel *Trattato di Anatomia microscopica comparata* di ELLENBERGER (vol. II) questo A. scrive che: uno strato sottile fibroso-longitudinale, interposto tra l'endotelio e la membrana elastica interna si trova nelle arterie del cane *soltanto* in quelle di maggior calibro; e per i vasi della testa e del collo si rinviene soltanto in « singoli punti » dell'arteria carotide comune e scarsamente sviluppata (mentre la legatura era da me portata sulla carotide esterna); e, per i vasi dell'arto

(1) L'A. evita l'espressione di « cellula mesenchimale » perchè la vorrebbe riservata alle cellule del mesoderma embrionale. — Astrae, usando l'espressione « fibrocita », dal concetto del componente « fibrum », che inevitabilmente in esso è contenuto; e attribuisce piuttosto al concetto di fibrocità quelle complesse capacità di sviluppo che si assegnano alla cellula mesenchimatica embrionale. Nella designazione « fibrocita » l'A. tiene conto piuttosto, dell'origine di esso dal connettivo e da suoi derivati (endoteli, mesoteli) e rispettivamente dal connettivo vasale.

inferiore, « si trova soltanto nel tratto iniziale del tronco comune delle arterie ipogastriche » (mentre nei miei esperimenti fu legata la femorale).

Non ho trovato dati specifici riguardanti l'arteria renale e la splenica: ma, oltre che l'osservazione diretta, mostra una completa analogia di comportamento di questi vasi con quelli in cui si nota un rapporto di contiguità immediato tra l'endotelio e la tunica elastica interna, può anche esser menzionato che l'ELLENBERGER fa notare come lo straterello fibroso longitudinale su ricordato, mentre si rinviene soltanto nelle grandi arterie, si « perde a poco a poco col diminuire del calibro dell'arteria ».

Il rilievo andava fatto specialmente perchè le due osservazioni di « ispessimento concentrico dell'intima » nei miei esperimenti si riferiscono propriamente ad un ramo dell'arteria splenica in un caso (cane 5), e alla renale nell'altro (cane 1).

Finalmente ricorderò che il FICHERA riferisce che soltanto nell'aorta del cane adulto, dall'arco alla divisione nelle iliache, e nella sezione prossimale dell'ipogastrica, si verifica in modo evidente un ispessimento dell'intima in confronto del cane neonato, e che soltanto nei vasi anzidetti s'interpone lo straterello fibroso longitudinale tra l'endotelio e la membrana elastica interna. Nella valutazione dei risultati delle proprie osservazioni il FICHERA però attribuisce l'ispessimento dell'intima « al disopra e al di sotto del punto legato, oltre il tratto occupato dal tessuto di sostituzione del trombo » alla proliferazione dello strato sottoendoteliale. Ora è da notare che il vaso al quale si riferisce l'osservazione corrispondeva all'iliaca esterna (di un cane ucciso dopo 135 giorni dalla legatura dell'arteria); e questa, per essere più prossima alle sezioni dove si rinviene lo strato fibroso-longitudinale sottoendoteliale, avrà presentato — secondo l'asserzione così autorevole — ancora tracce di tale tessuto.

Nei miei esperimenti — come risulta dai protocolli — *l'ispessimento concentrico « rigenerativo » dell'intima*, nei due casi nei quali ho avuto l'opportunità di osservarlo, *si verificò in vasi con integrità delle altre tuniche*: donde la necessità di ritenere che, per essi, il tessuto neoformato all'interno della tunica elastica interna, e concentricamente disposto attorno al lume vasale, — a guisa di uno strato di tessuto complesso in luogo del semplice endotelio normale — abbia preso origine da una trasformazione ed evoluzione di quest'ultimo, come unica possibile matrice (per usare l'espressione di BAUMGARTEN) del tessuto stesso.

Oltre a questo dato di conferma di una tale capacità dell'endotelio vasale, anche in animali adulti, mi sembra che le osservazioni mie concorranco alla più completa conoscenza del fenomeno che ci occupa, per *alcune modalità di sviluppo del tessuto d'ispessimento intinale*, le quali in parte differiscono da quelle riferite dagli AA., in parte non furono oggetto — per quanto mi consta — di notazioni precedenti.

Senza ripetere i dettagli di osservazione consegnati nei protocolli delle esperienze, ricorderò che *l'ispessimento dell'intima* nei miei casi si mostrò corrispondere a un *tessuto ricco di sostanza fondamentale*, che in parte aveva

aspetto omogeneo, in parte quello così peculiare che è stato descritto come aspetto di feltro, per dimostrarsi finemente e indistintamente fibrillare e per l'apparente, frequente, discontinuità dei filamenti, e il loro intersecarsi nelle più varie direzioni.

Nella sostanza fondamentale degli ispessimenti intimali, da me esaminati, è agevole il rilievo di *due specie di nuclei*, in essa irregolarmente distribuiti: gli uni allungati, ovalari o elittici, che prendono debolmente l'ematossilina, e che appaiono innidati direttamente nella sostanza fondamentale; gli altri, assai più piccoli, intensamente tinti dall'ematossilina, di forma irregolarmente poligonale, taluni come acuminati: attorno a questi nuclei, piccoli, intensamente colorati, si trova un alone protoplasmatico proprio, con limiti cellulari ben distinti.

La *disposizione reciproca della sostanza fondamentale e dei nuclei* è la seguente: la sostanza fondamentale è più abbondante negli strati periferici nel tessuto dell'intima, cioè negli strati confinanti con la tunica elastica interna del vaso; e ivi è più frequente l'aspetto omogeneo. I nuclei sono distribuiti in tutto il tessuto, ma riferendosi a quelli di tipo allungato essi dimostrano spesso un ordinamento radiale negli strati periferici, irregolare negli strati intermedi e confinanti con il lume residuo del vaso.

Questo appare tappezzato da elementi sottili, in tutto paragonabili agli endoteli che limitano i lumi vasali normali.

Gli altri nuclei, più piccoli, irregolari, e intensamente colorati, provvisti di un evidente corpo citoplasmatico si trovano più scarsamente rappresentati alla periferia del neo-tessuto e invece ravvicinati tra loro, e raccolti quasi in uno strato a sè, intorno al lume residuale.

La disposizione generale degli elementi costitutivi del tessuto intinale di neoformazione trova un esatto riscontro — nei tratti fondamentali — nella descrizione che ne ha dato il FICHERA nel lavoro più volte citato, compiuto circa 30 anni or sono, tale che non mi è possibile non riferirmi ad esso, e con tanto maggiore rilievo, così per la chiara fama dello scienziato italiano, come nel ricordo del Maestro Scomparso, della Scuola di Roma, sotto la direzione, e nel laboratorio del quale, il FICHERA condusse le proprie ricerche: voglio dire di AMICO BIGNAMI.

Accettato questo punto, vediamo quali siano i tratti comuni e quali i tratti differenziali tra le osservazioni del Fichera e le mie, che — premetto — mi fanno presumere di aver sorpreso una fase di evoluzione del neo-tessuto intinale precedente a quella studiata dal FICHERA.

I dati della descrizione del FICHERA coincidono con i miei, così per i riferimenti relativi alla distribuzione della sostanza fondamentale e delle cellule nel tessuto, come per quanto riguarda il rivestimento del lume residuo da parte di uno « strato regolare paragonabile al normale rivestimento endoteliale dell'intima », e come, ancora, per il rilievo della presenza di sottili fibre elastiche « disposte sui margini di elementi cellulari fusiformi »; differiscono dai miei nell'attribuire alla sostanza fondamentale una strut-

tura nettamente fibrillare, e nel descrivere in essa una sola sorta di elementi cellulari, con nucleo bensì « piccolo, intensamente colorabile », ma con citoplasma assottigliato in due o più estremità, così da dare alle cellule una

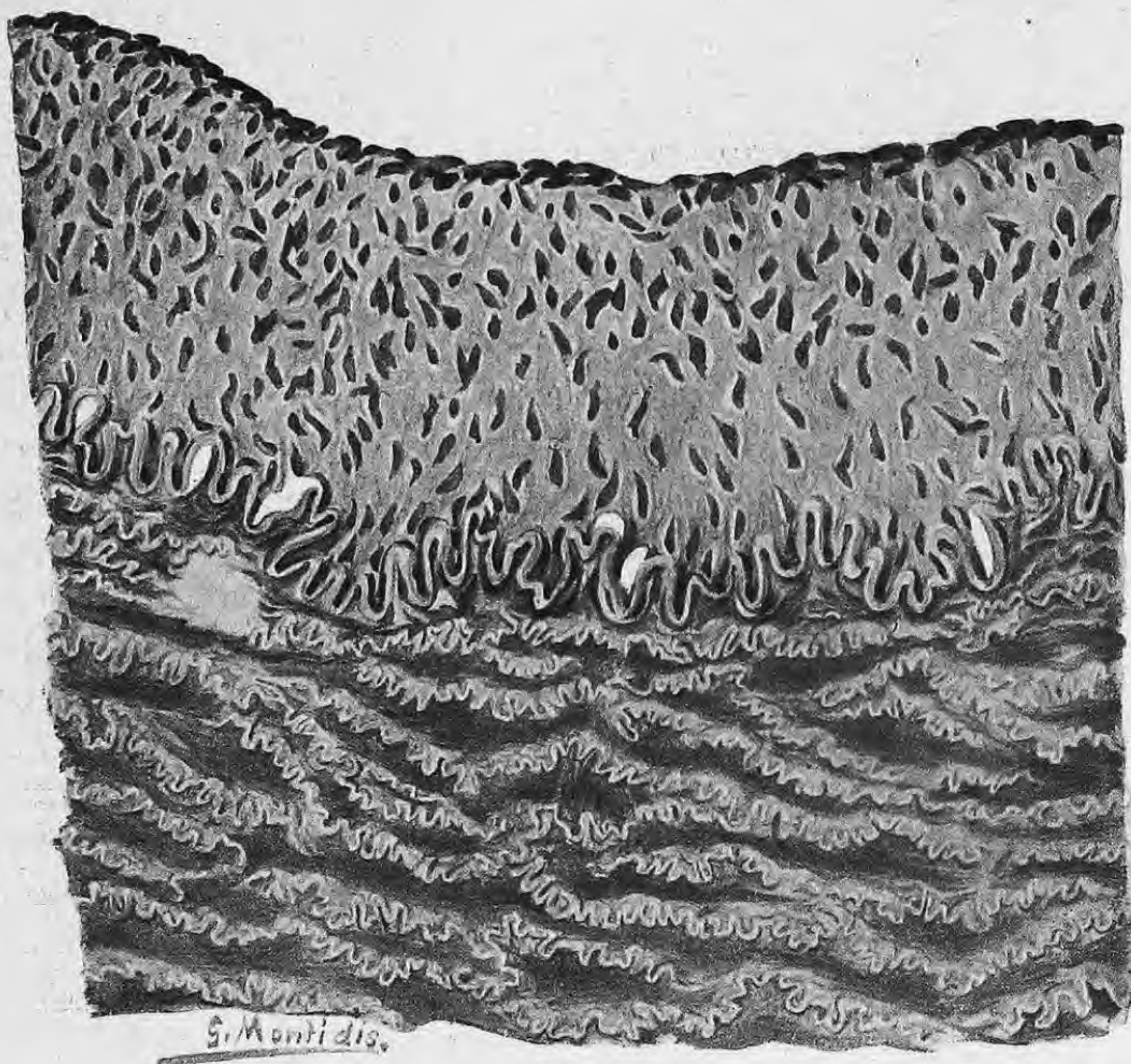


Fig. N. 5.

Arteria splenica allacciata da 23 giorni (cane 5). Distribuzione della sostanza cromotropa nel tessuto di ispessimento intimale corrispondente alla così detta endoarterite obliterante.

forma allungata; inoltre per il rilievo della presenza di fibre elastiche « lunghe e discretamente grosse, a decorso ondulato » a piccola distanza dalle cellule e indipendenti da queste.

A me sembra evidente che la struttura nettamente fibrillare della sostanza fondamentale, la relativa uniformità di un solo tipo di elementi cellulari nella loro forma allungata (fusata o ramificata), la comparsa di fibre elastiche più grosse e a distanza dalle cellule, permettono di concludere che il tessuto descritto dal FICHERA corrispondesse a una fase di evoluzione alquanto più avanzata di quella capitata alla mia osservazione.

La maggiore precocità della fase di evoluzione del tessuto degli ispessimenti intimali, quale risulta nei miei esperimenti, mi ha permesso di sorprendere una fase di evoluzione, che, saggiata con i metodi di colorazione per la metacromasia, svela a carico della sostanza fondamentale le caratteristiche di un « tessuto cromotropo » (fig. 5).

Tale forse il reperto più saliente di queste mie osservazioni, in quanto che, non solo conferma la esistenza di un tessuto cromotropo come tale, in tutto il significato del termine, in contrapposto al concetto di sostanza mucoide, quale materiale amorfo non strutturato; ma mette in evidenza che nella neoformazione di un tessuto a evoluzione complessa, ma principalmente connettivale, proveniente da elementi propri della parete vasale, esso si « organizza » attraversando una fase che corrisponde — e che ripete — gli attributi di questo tessuto caratteristico delle pareti vasali.

Una simile metacromasia di tessuti connettivali neoformati in altre sedi che non siano i vasi sanguigni non sembra che sia stata osservata. Lo stesso BIJÖRLING nello studio sul tessuto di granulazione afferma che, colorando col metodo del bleu policromo, le fibrille neoformate rimanevano tinte in bleu e che soltanto nei vasi di nuova formazione apparivano, qua e là, reti colorate in rosso. La constatazione fu fatta in tutti e due i casi esaminati: nel primo il tessuto di granulazione si era prodotto nella guaina del retto addominale, nell'altro in focolai di pericardite tubercolare. Le fibrille del tessuto di granulazione avevano decorso parallelo come le fibre precollagene di Golowinski, a differenza dell'aspetto di fibrille, dirette in ogni senso, costituenti quasi un « feltro », proprio del tessuto mucoide. Per le varie osservazioni fatte, il BIJÖRLING esclude che il tessuto mucoide possa considerarsi, in generale, quale prestadio del tessuto collagene.

In epoca più recente (1928) il WERTHEMANN in uno studio profondo ed accurato sull'origine dei vasi neoformati nelle callosità pleuriche, non poté « mai » rilevare la metacromasia, che parlasse per la presenza di una « mucoide » nei fasci connettivali delle callosità stesse.

Nulla toglie, a mio modo di vedere, alla specificità del fenomeno di una « fase cromotropa » nella evoluzione di tessuti originati dalle pareti vasali, il fatto che talvolta si osservi una così detta metamorfosi mucosa del connettivo nell'organismo adulto — come accennai nella parte generale —: essa può essere bene interpretata come una ricomparsa della sostanza fondamentale embrionale muco-gelatinosa; e il fenomeno viene definito dal LETTERER (cit. da SCHÜRMANN e Mac MAHON) come una « fanerosi del muco »; esso è tenuto distinto dalla comparsa e dall'aumento della sostanza mucoide nella parete vasale, che lo stesso LETTERER, al pari di SSOLOWJEW, ritiene di formazione cellulare. A questo proposito è bene tener presente che anche il TARANTINO usa il termine di « fanerosi » riferendosi alla S. C. delle pareti vasali, prospettandosi il quesito del suo significato, se deve considerarsi una componente normale, « di solito non visibile », e dimostrabile unicamente sotto la influenza di svariati momenti patogenetici.

* * *

Oltre a questo rilievo della cromotropia del tessuto fondamentale negli ispessimenti dell'intima consecutivi a legatura di arterie, quale mi fu dato di osservare nella fase colpita dai miei esperimenti, vorrei ricordare ancora

alcune differenze nella disposizione generale degli elementi negli ispessimenti da me studiati, con quelli descritti, in condizioni analoghe, da altri AA.

Così, per esempio, nella descrizione data da BAUMGARTEN si legge che le cellule endoteliali sottili, normali, del tratto compreso tra le due legature di arteria — nella disposizione sperimentale adottata da questo A. — si rigonfiano in corpi cellulari rotondeggianti-angolosi, e proliferando si dispongono in strati duplici o molteplici. Gli elementi in vario stadio di sviluppo presentano forme diverse, fusate, rotondeggianti, ma solo quelli situati più profondamente si avvicinano nella loro configurazione ai tipici fibroblasti di NEUMANN, mentre quelli superficiali mantengono il carattere endotelioide (BAUMGARTEN).

MALYSCHÉW descrive un loro anastomizzarsi per prolungamenti, e, solo come una manifestazione tardiva, la graduale comparsa di sostanza collagena, a guisa di strie alla periferia dei prolungamenti protoplasmatici; descrive come fasi ulteriori la comparsa di fibre elastiche e di cellule muscolari lisce, ma senza precisarne il reciproco rapporto spaziale. Descrivono inoltre, i due AA., la presenza di numerose figure di cariocinesi negli endoteli proliferanti.

Come risulta evidente, tale descrizione differisce da quella degli ispessimenti intimali fatta dal FICHERA e da me. Nelle nostre osservazioni predomina la sostanza fondamentale, e gli elementi cellulari e i nuclei appaiono disseminati, in essa, isolatamente.

L'aspetto « continuo » di tale tessuto appare evidente nei miei preparati. All'obiezione che ciò potesse rappresentare una fase ulteriore di organizzazione di elementi dapprima isolati, toglie valore — a mio modo di vedere — il reperto da me descritto di nuclei allungati con caratteri di forma e tingibilità caratteristici, disseminati nella sostanza fondamentale, con ordinamento non di strati concentrici, ma radiale, specialmente negli strati contigui alla elastica interna.

Ho potuto sorprendere infatti con tutta evidenza « aspetti successivi » per i quali si nota come i nuclei sottili dell'endotelio intinale si sollevino dalla elastica interna assumendo la disposizione radiale descritta, in una sostanza fondamentale abbondante, e con perdita di ogni demarcazione cellulare. (Nella sostanza fondamentale corrisponde la caratteristica colorazione metacromatica).

Tutto il tessuto ha l'aspetto di un *sincizio protoplasmatico continuo*. In esso si trovano i nuclei grossi allungati poco colorati testè descritti; e inoltre, come stagliati nella sostanza fondamentale, si rinvencono gli elementi cellulari, piccoli, con contorni fortemente segnati, protoplasma normalmente acidofilo, e nucleo piccolo intensamente colorato.

Attorno a questi ultimi elementi è caratteristico il sorgere delle *fibrille elastiche* nel tessuto. Nelle sezioni colorate con il Weigert si nota con tutta evidenza la presenza di fibrille esilissime ma nettamente colorate, dal-

l'aspetto interrotto, strettamente adese al corpo delle cellule, ultime menzionate. Invece non si rinvengono ancora, nello stadio di evoluzione del tessuto d'ispessimento intinale da me osservato, le fibrille elastiche di maggiore spessore e a decorso ondulato, situate a qualche distanza dalle cellule, come nella descrizione del FICHERA. E poichè tali cellule nei miei preparati appaiono raccolte in maggior numero sotto il rivestimento del lume residuale, ivi appare più abbondante la presenza delle sottili fibrille, descritte attorno ad ogni elemento cellulare (più distanziati questi negli strati profondi dell'ispessimento), quasi a costituire *un fitto intreccio elastico sottoendoteliale*.

I rapporti spaziali così evidenti tra le cellule descritte e la comparsa delle prime fibrille elastiche nella sostanza fondamentale inducono a vedere un rapporto genetico (in un certo senso: v. appresso) tra elementi cellulari e fibre elastiche: onde può apparire chiarificatore l'appellativo di «elastogene», che a tali cellule propone attribuito il FICHERA.

Non mi addentrerò, certo, nella questione di tali rapporti genetici che, se è tra le più annose, non ha tuttora ricevuto la sua soluzione. Se ne occupano — e con rinnovati orientamenti — anche lavori recentissimi, trattando della genesi intra- o extra-cellulare delle fibrille collagene (DOLJANSKI e ROULET, *Virch. Arch.*, 291, 1933).

Per le fibre elastiche — come nota il CESARIS DEMEL, in un lavoro che data dal 1900 («Sulla neoformazione di tessuto elastico nella tonaca media dell'aorta», *Lo Sperimentale*, anno 55) — un rapporto intimo tra determinati elementi cellulari e l'origine prima delle fibrille elastiche era già sostenuto dal VIRCHOW, dall'HERTWIG e, poi, da JORES, per quelle neoformate nell'intima. Per le fibrille elastiche neoformate della media il CESARIS DEMEL conclude che «verosimilmente derivano dalla parte periferica cellulare di elementi connettivali».

Rammento infine come il VANZETTI abbia rilevato, nelle sue classiche ricerche sperimentali sulla arterite sifilitica, che le iperplasie dell'intima erano caratterizzate «da un ricca neoformazione di fibrille elastiche costituenti un fitto intreccio intorno agli elementi connettivi».

Le mie osservazioni relative al primo apparire delle fibre elastiche coincidono adunque con un reperto oramai classico. Credo opportuno di sottolinearlo in confronto di quei reperti che tendono ad escludere ogni rapporto con elementi cellulari e ad ammettere la derivazione diretta e indipendente delle fibre elastiche per impregnazione di elastina nelle sostanze fondamentali (HUECK).

L'influenza dell'elemento cellulare sulla sostanza fondamentale ancora non ci è nota con chiarezza; però per più indizi si tende a ritenerla, fondata mente, di natura «fermentativa», come già ebbe a sostenere il BENEKE, e come or ora hanno sostenuto il DOLJANSKI e ROULET, nello studio citato (1).

(1) Detti AA. fanno conoscere che, nelle culture di tessuti, la formazione di nuove strutture fibrillari (che si ritengono verificarsi per origine diretta dal plasma della coltura) si dimostra sempre come «una conseguenza di un immediato consenso tra

Una volta ammessa una influenza cellulare nell'origine delle strutture fibrillari, elastiche (come delle reticolari e connettivali), rimane discussa la questione se debba intendersi l'origine del tessuto elastico distinta da quella del tessuto collageneo, o come, invece, interdipendente per una trasformazione del tessuto collageneo in tessuto elastico.

Quest'ultima concezione sostiene fra noi il BATTAGLIA, in un lavoro (2) nel quale l'A. ha potuto dimostrare come le *membrane elastiche intimali* che si originano nella normale evoluzione della tunica intima di arterie di tipo muscolare dopo la nascita (studiate su materiale umano), *attraversino le stesse fasi che la tunica elastica interna nel feto*: reperto fondamentale, che veniva a far cadere la concezione della « pseudo-elastica » di Wolff (*Virch. Arch.*, 270): le membrane intimali « non raggiungono mai — o solo raramente la prima — il grado di maturità che la elastica interna nel feto a termine o pochi giorni dopo la nascita » (BATTAGLIA). Nello studio della maturazione delle fibre elastiche il BATTAGLIA ha potuto altresì dimostrare, in base ad aspetti morfologici e a reazioni tintoriali, e specialmente con il metodo di Mallory, che *la sostanza fondamentale delle fibre elastiche è prevalentemente di natura collagena*: con il maturarsi della fibra si accresce sempre più l'impregnazione di essa con elastina. Quest'ultima era ritenuta, da VIRCHOW e da HERTWIG, come un prodotto dell'attività cellulare (CESARIS DEMEL, *loc. cit.*).

Sulla distribuzione delle membrane elastiche intimali, nel loro neoformarsi tra l'elastica interna e l'endotelio, il BATTAGLIA nota che « il primo abbozzo delle membrane che si neoformano è sempre immediatamente al disotto dell'endotelio »; non crede di associarsi a quegli AA. che ammisero per l'endotelio la facoltà di produrre tessuto elastico, e pensa piuttosto che questo si neoformi dove si fa maggiormente risentire uno stimolo funzionale a tale neoproduzione, cioè al disotto dell'endotelio.

Il valore di stimoli funzionali, all'accrescimento di tessuti, ricercati in fattori meccanici, è stato anche particolarmente sostenuto dal BENEKE (per gli ispessimenti arterio-sclerotici). E per le fibrille elastiche, sarebbe stato dimostrato, da BORST ed ENDERLEN, che là dove si faccia risentire uno stimolo funzionale corrispondente, in occasione di vasi interrotti e ricongiunti per sutura, ivi si abbia una neoformazione delle stesse.

Ha destato il mio particolare interesse la neoproduzione di membrane elastiche intimali sostenuta dal BATTAGLIA come verificantesi « nella direzione dal lume alla media », perchè io pure negli ispessimenti rigenerativi dell'intima ebbi a notare un più fitto intreccio di fibre elastiche sottili nello strato immediatamente sottostante al rivestimento del lume residuo del vaso. Sul significato di questo reperto dovrò ancora ritornare. Per il momento, però, credo necessario di fare i seguenti rilievi: 1) che dalle ricerche di HUECK risulta — in contrasto con le vedute di JORES — come le nuove membrane non derivino da slaminamento della elastica interna, ma si formino nelle immediate vicinanze di questa tunica e se ne allontanino, poi, per accresci-

cellula e medio plasmatico circostante »; e che l'azione esercitata dalle cellule in questo senso può essere pensata *meccanicamente* e *chimicamente*. E cioè o che le cellule possano creare determinati stati di tensione nelle parti a loro circostanti, sotto l'influsso dei quali il medio intercellulare si trasforma; oppure che esse secernano determinate sostanze, verosimilmente di natura fermentativa, che trasformano il mezzo circostante in collageneo.

(2) *Arch. ital. di anat. e istol. patol.*, 1930, n. 2.

mento di connettivo tra le membrane neoformate; 2) che nel processo biologico da me studiato — certamente diverso da quello del normale sviluppo della tonaca intima, analizzato dal BATTAGLIA — risulta evidente la neoformazione di tale strato elastico sottoendoteliale come effetto di un maggiore addensamento delle cellule descritte (« elastogene ») in una determinata zona dell'intima neoformata.

* * *

I fattori determinanti il *primo movimento proliferativo dell'endotelio vasale*, in conseguenza di interventi sperimentali diversi (qui legatura di arterie) sono stati indagati e variamente prospettati dagli AA.: alcuni pensano che si tratti in ultima analisi di una infiammazione richiamata dal trauma sul vaso (BAUMGARTEN), altri ascrivono il fenomeno come consecutivo a fattori emodinamici di mutamenti nella pressione e nella velocità di circolazione del sangue (BENEKE, PEKELHARING, ecc.); concetto quest'ultimo che potrebbe trovare un riscontro in uno analogo di CLARK (cit. da WERTHEMANN) il quale prospetta la derivazione, nell'embrione, dell'endotelio vasale, dal mesenchima, come il risultato « della pressione unilaterale del liquido in spazi intercellulari », la quale costringa le cellule mesenchimali a trasformarsi in endotelio; e crede che « con il venir meno di questa pressione del liquido, questo processo sia reversibile ».

Tale meccanismo — va espressamente notato — è sostenuto dal CLARK per la neoformazione intraembrionale dei vasi, e così pure la reversibilità del processo. Qui è stato prospettato — per i vasi dell'adulto — in via puramente ipotetica; e per estensione di concetto, in base a quanto è assodato circa una possibile « *sdifferenziazione* » di cellule endoteliali anche di vasi adulti e di notevole calibro, e loro evoluzione in fibroblasti, in base a osservazioni condotte nelle colture « *in vitro* ».

Così MAXIMOW poté constatare che da piccoli lembi di pia madre espianati si originano germogli di endoteli dalle boccucce dei vasi preesistenti, « a guisa di bocche da fuoco », e che tali endoteli si trasformano in fibrociti. SILBERBERG (1930), coltivando *in vitro* vasi sanguigni di piccolo e di grande calibro di conigli adulti e di embrioni, poté, del pari, seguire la trasformazione di cellule endoteliali in fibrociti. SCHOPPER, nell'Istituto di G. HERZOG, vide originarsi dagli endoteli di aorta e di vena cava inferiore della cavia trapiantate in colture, soltanto i c. d. fibroblasti. Mi esimo dal riferire delle altre capacità di sviluppo attribuite agli endoteli e alle cellule avventiziali, — che direttamente ne derivano secondo MARCHAND ed HERZOG — in quanto che tali osservazioni sono state condotte per lo più su vasi capillari, o sezioni di vasi a questi assai prossime, e in condizioni di processi flogistici.

Interessante il rilievo dello HERZOG (fatto seguire nella discussione alla comunicazione di SILBERBERG) che debba essere sempre tenuta in gran conto la modalità con la quale fu effettuata la coltura *in vitro*, nel definire le potenzialità evolutive di elementi cellulari coltivati.

In vivo appare anche dimostrata una tale capacità di trasformazione degli endoteli, e di evoluzione in fibroblasti, per gli endoteli gemmanti di capillari che si neoformano in tessuti di granulazione (cfr. WERTHEMANN).

Tornando al problema del « primum movens » della proliferazione endoteliale che dà luogo all'ispessimento dell'intima in tratti determinati di vasi sottoposti alla legatura, può dirsi che anche gli studi più recenti lo ricercano in *fattori emodinamici*. Nel lavoro citato di SCHÜRMANN e Mac MAHON vengono comprese nel concetto di « *disoria* » (vedi sopra) le alterazioni della parete vasale consecutive a una primitiva modificazione dell'endotelio, che può verificarsi, in conseguenza di alterazioni emodinamiche, anche in tratti circoscritti di territori vasali, come nella zona marginale degli infarti, negli infarti stessi, e anche in un solo *v a s o l e g a t o*.

Si attribuisce maggiore importanza, che alla modificazione di pressione, al rallentamento della corrente sanguigna. Tale disturbo di circolo indurrebbe per sè solo, le stesse alterazioni che, in svariate contingenze della patologia vasale, si trovano provocate da batteri, da tossine, e da sostanze antigene: onde il sospetto che questi fattori agiscano attraverso un disturbo di circolo da essi provocato. E poichè secondo RICKER ciò accadrebbe per l'intermedio del sistema nervoso vasale, ne conseguirebbe che spetti ad influenze nervose la parte precipua nel determinismo dei processi in istudio.

Si ammette anche che esistano diversi gradi di alterazioni della parete vasale da rapportarsi a modificazioni — di natura non ben nota, d'altronde, — dell'endotelio, considerato come una barriera fisiologica interposta tra la parete del vaso (e rispettivamente i parenchimi contigui) e il sangue in esso circolante. Così si parla di « *normoria* » per indicare lo stato fisiologico dell'endotelio, considerato nel rapporto suddetto; di « *iporia* » per indicare una modica alterazione di quest'ultimo, che darebbe luogo a un aumento di sostanza fondamentale nella parete del vaso (iperplasia mucoide); e di « *disoria* » per indicare una alterazione più profonda dell'endotelio, con conseguenza di alterazioni variamente estese della parete vasale (istolisi), o anche dei parenchimi circostanti.

(Secondo SCHÜRMANN e Mac MAHON, per osservazioni loro, e per reperti concordanti, circa l'azione del siero sui tessuti, ottenuti da DOLJANSKI (in esperimenti condotti indipendentemente dei due AA. citati) *col venir meno della integrità dell'endotelio vasale* (barriera emato-tissulare) *è sospesa una duplice protezione*: quella della parete vasale, e specie della sua muscolatura, dall'azione lesiva del sangue; e quella che protegge il sangue di fronte all'azione, per esso lesiva, dei parenchimi o del liquido dei tessuti. Ne consegue, nel primo caso, la distruzione del parenchima muscolare della parete vasale (o di parenchimi contigui); nel secondo, la coagulazione del plasma sanguigno.

Se tale abolizione della funzione di protezione esplicita dall'endotelio si stabilisce in modo completo e improvviso, si determina un'azione bilate-

rale, con conseguenza, da una parte, della coagulazione del sangue (fenomeno di « emoanafilassi ») e, dall'altra, di distruzione dei tessuti (fenomeno di « istoanafilassi »).

Partendo da tali concetti mi sono proposto il quesito se le modificazioni indotte nell'endotelio dai *fenomeni di « disoria » collegati alla legatura dei vasi* non possano essere in grado di provocare una modificazione dello stesso, con formazione di uno strato di origine endoteliale, più o meno ricco di sostanza fondamentale, che valesse come protezione della rimanente parete vasale. Si potrebbe vedere una analogia, per un processo biologico inteso in tal senso, con i concetti espressi dal BENEKE in ordine agli effetti che provocherebbero trazioni abnormi esercitate sulla parete vasale; infatti esse avrebbero per conseguenza, secondo BENEKE, la produzione di sostanza intercellulare in generale, e di fibre collagene in ispecie, che varrebbero a *proteggere le cellule* dall'azione lesiva delle trazioni.

A tale processo il BENEKE dà il significato di una « *i m m u n i z z a z i o n e* delle cellule contro danni *m e c c a n i c i* ». L'A. pone tale immunizzazione a lato di quella che l'organismo opera contro azioni *c h i m i c h e* a mezzo di corpi chimici solubili. Aggiunge anche che pure di fronte a influenze chimiche (ormonali, ecc.) l'organismo possa reagire con produzione di nuovo tessuto e in ispecie di fibre collagene.

Nel caso che è oggetto del nostro studio si potrebbe pensare che l'endotelio vasale reagisca alle influenze comunque lesive (disorie), indotte in esso dai disturbi emo-dinamici conseguenti alla legatura, con la moltiplicazione dei suoi elementi e la produzione di uno spesso strato sinciziale ricco di sostanza fondamentale.

Nella evoluzione di tale tessuto di organizzazione dell'intima vascolare si attuerebbero meccanismi analoghi a quelli descritti dal RANKE nei tessuti embrionali, come di « *differenziazione ecto-endoplasmatica* »: « nell'interno della rete mesenchimale contenente nuclei, avviene una separazione delle parti plasmatiche che circondano i nuclei in confronto delle parti della rete lontane da essi; così gli elementi cellulari si costituirebbero nella sostanza fondamentale ».

In conclusione possiamo dire che anche i reperti ottenuti nei miei esperimenti, in due casi nei quali ho osservato l'ispessimento rigenerativo dell'intima, in arterie legate, contribuiscono a dimostrare:

1) la possibilità di una « *sdifferenziazione* » *dell'endotelio anche di vasi adulti*, in conseguenza e per effetto di processi che si svolgono nella parete vasale *a seguito di legatura* portata su tronchi arteriosi. Le cellule endoteliali dell'intima, attraverso una fase di « *cellula mesenchimale* » indifferente multipotente, vengono ad acquistare la capacità di evolvere in fibroblasti, e di costituire così un nuovo tessuto prevalentemente connettivale, nel quale però si differenziano anche fibre elastiche. Una tale dimostrazione si accorda, per le condizioni di esperimento, con quelle di BAUMGARTEN e di MALYSCHEW, però con doppia legatura;

2) che tale organizzazione rigenerativa dell'endotelio si attuerebbe attraverso una fase di *tessuto sinciziale*, con caratteristica di *cromotropia* della sostanza fondamentale, e nel quale le cellule matrici perdono della loro individualità: *modalità questa di evoluzione del tessuto d'ispessimento intinale che non mi consta fosse stata precedentemente illustrata*.

Questo reperto mi fa meglio intendere una recente espressione di HUECK, in occasione di suoi nuovi studi (1929) sul mesenchima, secondo la quale « la sostanza fondamentale indifferenziata, protoplasmatica (che l'A. tiene distinta dalla sostanza fibrillare differenziata del materiale extracellulare) morfologicamente non è per lo più delimitabile di fronte alle « cellule » connettivali », per cui, secondo l'A., neppure è sostenibile, oggimai, il concetto di cellula nell'antico senso. L'HUECK soggiunge inoltre che la quantità propria della sostanza fondamentale — valutata dalla sua rappresentabilità tintoriale — varia molto, « cosicchè dovrebbe essere lecita la deduzione che lo stato chimico-fisico della sostanza fondamentale varia tra lo stato solido di « gel », e quello fluido di « sol ». Ho voluto citare anche questa notazione di HUECK perchè mi sembra possa concorrere a spiegare — per la S. C. delle pareti vasali — quell'aspetto morfologico indistinto e variamente descritto dagli AA., che probabilmente è diverso a seconda delle condizioni di osservazione.

Chiudendo questa lunga disamina relativa al tessuto d'ispessimento intinale, quale si nota in qualche tratto, consecutivamente alla legatura di tronchi arteriosi, mi è doveroso ricordare come anche il MALYSCHÉW descriva, già al 5°-7° giorno di osservazione (dalla legatura), formazioni a guisa di sincizio nel lume dell'arteria, sincizio che consterebbe di cellule endoteliali tra loro congiunte, con limiti però indistinti, e di cellule che corrisponderebbero a emocitoblasti. L'A. però si riferisce verosimilmente (come appare in concordanza di quanto espone in prosieguo) a gruppi di cellule liberi nel lume vasale, senza connessioni con la parete; tanto più che in uno stadio più avanzato — cioè alla fine della seconda settimana — l'A. parla di notevole ispessimento dell'intima, per la presenza di *strati* di cellule endoteliali disposte concentricamente all'interno della elastica interna. Inoltre nella terza settimana l'A. sorprende la trasformazione degli endoteli in fibroblasti, e la prima comparsa, tra le cellule, di sottili fibre collagene ed elastiche. (In un periodo di tempo con questo confrontabile, perchè relativo a ispessimento intinale colpito nel 23° giorno dalla legatura, detto tessuto — nella mia osservazione — era ricco di sostanza fondamentale, e con l'aspetto caratteristico descritto). Per tali dati mi sembra poter confermare la differenza sopra notata tra i miei e i reperti del MALYSCHÉW.

Questo A., infine, nota sagacemente che le cellule endoteliali, nel tratto di arteria legato, a lui apparvero moltiplicarsi « isolatamente » secondo il tipo degli espianti (nelle colture *in vitro*), mentre il plasma contenuto nel lume del tratto di arteria isolato tra due legature, avrebbe costituito il terreno nutritivo.

Un tale aspetto di migrazione isolata di elementi endoteliali nel lume del vaso, tra le fessure di masse trombotiche, fu dato pure a me di osservare (v. appresso) in queste circostanze, in opposizione con l'accrescimento « continuo » da me notato negli ispessimenti intimali, a lume pervio.

La differenza tra questo tipo di accrescimento « continuo » e quello con migrazione di elementi isolati » descritto dal MALYSCHÉW, pur senza formazione di trombo nel tratto compreso tra le due legature, può ripetere la sua causa in condizioni differenti di sviluppo. Per analogia va rilevato come nella differenziazione di elementi cellulari coltivati *in vitro* si sono avuti risultati differenti a seconda della velocità di sviluppo dei tessuti coltivati (fattore « tempo ») e anche di altre condizioni riguardanti, per esempio, estratti aggiunti al « pabulum » di coltura. Lo HERZOG, per esempio, ci fa noto (nella discussione seguita alla comunicazione di SILBERBERG) che il FISCHER ottenne formazione di tessuto interstiziale osseo o cartilagineo da espianti di periostio, soltanto se induceva un rallentamento dell'accrescimento della coltura, con determinati espedienti: nelle colture ordinarie con rigogliosa proliferazione delle cellule mancherebbe — per così dire — *il tempo necessario alle differenziazioni* (HERZOG).

Mi sembra lecita la supposizione che anche *in vivo* le modalità diverse di proliferazione endoteliale descritte negli ispessimenti intimali, relativi alla legatura di vasi, e cioè in forma prevalentemente isolata (MALYSCHÉW), o prevalentemente in forma di sincizio con abbondante sostanza fondamentale (come nei miei reperti), possa dipendere da una varia rapidità di accrescimento, senza escludere anche altri fattori.

Infine tale supposizione potrebbe trovare una conferma indiretta nella assenza di cariocinesi, da me constatata negli ispessimenti intimali, in contrasto con le numerose figure di « mitosi » constatate dal MALYSCHÉW e dal BAUMGARTEN tra le cellule endoteliali proliferate, nella loro disposizione sperimentale.

Analoghe osservazioni di proliferazioni per « amitosi » furono fatte per esempio da WERTHEMANN (*loc. cit.*), tanto per le cellule endoteliali, come per le cellule connettivali, in occasione di vivaci proliferazioni di neoformazione vasale; e da v. MÖLLENDORFF, nel connettivo lasso, nelle sue esperienze di attivazione della rete fibrocitaria. Secondo v. MÖLLENDORFF, e il suo scolaro BENNINGHOFF, « le amitosi si verificano ogni volta che stimoli aspecifici disturbino il ricambio materiale nutritivo della massa vivente » (cit. da WERTHEMANN).

* * *

Le osservazioni, da ultimo, che nei miei esperimenti si riferiscono al comportamento della parete vasale e della S. C. in confronto dei processi di trombosi consecutivi alla legatura (nei pochi casi in cui questi furono riscontrati) mi fanno più che mai cauto a inquadrarle in qualche rilievo critico, sapendo come ciò tocchi uno degli argomenti più studiati ma anche più controversi,

della patologia. Scrive il VANZETTI (*Trattato del Foà*) che la interpretazione dei fenomeni che si svolgono nella organizzazione del trombo ha subito « varie vicende legate alla storia dell'organizzazione patologica in generale »; e però aggiunge che « da tempo si è raggiunto il consenso sui punti essenziali e principalmente sul fatto, che la sostituzione connettiva del trombo avviene per proliferazione degli elementi costitutivi della parete del vaso e solo si discute sulla parte che prendono al processo da un lato l'endotelio e dall'altro gli elementi connettivi della parete ».

Mi esimo dal tornare sulla questione della capacità dell'endotelio a dar origine a tessuto connettivo, in parte perchè già discussa nel paragrafo precedente, in parte perchè — posta nei suoi termini generali — non mi sembra che oggi possa essere più messa in dubbio, dopo tante osservazioni e riprove sperimentali (oltre alle già citate, si ricordino quelle di WERTHEMANN, di MÖLLENDORFF, di SSOLOWJEW, di SIEGMUND, di MAXIMOW, di CHLOPIN, di BORCHARDT, di CATTANEO e di numerosi altri) e le ammissioni così autorevoli di BORST, di BENDA, ecc.

Per quanto riguarda invece la parte che si attribuisce rispettivamente all'endotelio e agli elementi connettivali dell'intima e delle altre tuniche vasali, nel processo di organizzazione del trombo, mi riferisco alla chiara esposizione fattane dal BARCAROLI nel lavoro citato in principio di questa Nota.

In confronto della teoria eclettica di una derivazione contemporanea dal connettivo e dall'endotelio (BURCI-RAZZABONI e altri AA.) si ammette però generalmente che all'endotelio spetti il primo movimento proliferativo. Secondo alcuni la proliferazione connettivale non sarebbe in diretta dipendenza dall'endotelio.

Spetta al MUSCATELLO di aver illustrato e di aver messo in luce che dalla proliferazione dell'endotelio deriva il rivestimento della superficie libera del trombo e la penetrazione in tutti i suoi meandri. Ciò avviene « sempre » anche se questi ultimi non sono visibili ad occhio nudo (HEUKING e THOMA). Si forma così un primo « sistema di canali vascolari comunicanti con il lume del vaso principale » (VANZETTI). L'endotelio pertanto non prenderebbe parte diretta nella formazione del connettivo, ma il connettivo deriverebbe da elementi mesenchimali della parete, accompagnati nella loro proliferazione da neoformazione di capillari originatisi dai « vasa vasorum ».

Come notava, or è un cinquantennio, il Foà (1879), si può ripetere, ancor oggi, che nonostante che il processo di organizzazione del trombo « sia stato cimentato da più di un secolo da una grande quantità di studiosi della patologia sperimentale » non vi è ancora un consenso unanime nella conoscenza intima di esso processo; e avvertiva il Foà, al principio del suo lavoro sulla c. d. organizzazione del trombo: il lettore non doversi meravigliare se le conclusioni alle quali egli fosse giunto con le proprie ricerche, fossero concordanti con l'una o con l'altra delle dottrine accettate dalle scuole patologiche di allora.

In tale discrepanza di valutazione (e pur non volendo entrare di propo-

sito nell'esame critico della questione) mi piace ancora ricordare un lavoro — forse poco citato in seguito — di due AA., che del tema fecero oggetto speciale di accuratissimo studio: quello cioè di HEUKING e THOMA (1887: « Sulla sostituzione del trombo marantico da parte del connettivo »). Questi AA. giunsero alla conclusione che alla organizzazione del trombo prendano parte distintamente, e contemporaneamente, così l'endotelio del vaso trombizzato, come i « vasa vasorum », dando luogo, e l'uno e gli altri, alla formazione di connettivo e a quella dei vasi del tessuto di organizzazione.

Per i trombi consecutivi a legature di vasi sanguigni, l'APOLLONIO (1888) ha sostenuto che ove la legatura non abbia determinato, per una troppo intensa costrizione, gravi lesioni della parete vasale, gli elementi propri della stessa partecipino al processo di sostituzione del trombo; che invece sarà espletato a opera di un tessuto proveniente dall'esterno, in caso contrario.

Accenno soltanto all'altra questione della formazione o meno di trombi (e di loro eventuale frequenza) per effetto di legatura portata sui vasi sanguigni. Oggi si tende ad ammettere che la chiusura avvenga per coalescenza delle parti affrontate dalla legatura, senza formazione di trombo (vedi BARCAROLI e le conclusioni delle sue ricerche). Però altri AA. notano pur sempre l'esistenza di trombi, anche se pochissimo estesi (qualche mm.) limitati cioè al tratto sottostante alla legatura (LÉRICHE, VINCELLI, ecc.): ciò che mi sembra esatto possa accadere, sia pure in rapporto a un vario grado d'intensità della strettura operata dal laccio; non accettare una tale evenienza, varrebbe quanto ritenere che tutte le trombosi siano di natura infettiva, il che è negato dalla maggioranza degli AA.

I miei esperimenti avendo accertata la integrità della parete vasale e la pervietà del lume nei tratti vicini alla legatura, e soltanto qualche volta limitate modificazioni del tipo della c. d. endoarterite oblitterante in prossimità al trombo, sarebbero in accordo con quanto in epoca recente ha sostenuto il LÉRICHE. Secondo questo A. se è vero che i tratti di arteria a monte e a valle del punto legato hanno nuove necessità funzionali, venendo loro meno gran parte del normale territorio d'irrigazione, essi si adattano alle nuove esigenze, contraendosi, in proporzione del grado di tensione media del sangue in essi circolante; tali tratti cioè non rappresentano « quasi diverticoli inutilizzati », ma hanno ancora un loro più piccolo territorio d'irrigazione e la struttura delle pareti non rimane modificata. Le esperienze del VINCELLI (dell'Istituto di Clinica Chirurgica di Roma, diretta dal prof. ALESSANDRI) comproverebbero la giustezza della concezione sostenuta dal LÉRICHE.

Fatto questo primo rilievo per i miei esperimenti passo a esporre quanto si riferisce a processi osservati prevalentemente con svolgimento verso l'interno dei lumi vasali occupati da masse trombotiche, e sempre all'interno della tunica elastica interna.

Circa la natura dei trombi riscontrati, è ovvio che nelle esperienze da me eseguite corrono — all'infuori di ogni fattore infettivo — quelle condizioni che così chiaramente vennero esposte dal LUBARSCH (*Allgemeine Pathologie*,

1905): cioè che il trombo costituitosi nella colonna di sangue stagnante al disopra della legatura corrisponda quasi interamente a un coagulo, dal quale « non si può distinguere nè macro- nè microscopicamente finchè è recente; tutt'al più nel nucleo del trombo si trovano più abbondanti le piastrine e i globuli rossi alterati ». La definizione di « trombo rosso » corrisponde a tali specie di trombi.

Infatti i trombi bianchi — come dimostrò per il primo il SACERDOTTI — e ne ebbe conferma dal POLETTINI — « si formano soltanto in vasi a corrente libera e non già in quelli a corrente arrestata, perchè nel primo caso la persistenza della corrente sanguigna permette il continuo arrivo e il successivo arresto delle piastrine sulla parete del vaso leso; mentre nel secondo, mancando per l'interruzione della corrente l'affluire delle piastrine, viene meno l'elemento necessario per la formazione di un trombo bianco » (VANZETTI, *loc. cit.*).

Trombi rossi e trombi bianchi, cioè trombi da coagulazione e trombi da agglutinazione non sono ritenuti però da tutti gli AA. come forme nettamente distinte tra loro: tra quelli i quali non riconoscono tale distinzione recisa sono il DIETRICH, lo HANSER, ecc.

Ma anche per gli AA. che ritengono fondamentale detta distinzione non è sempre agevole rendersi un preciso conto della genesi del trombo rosso. Così l'ASCHOFF (nelle sue magistrali lezioni sulla trombosi alla Soc. Giapponese di Patologia, 1924) fa rilevare che è discutibile se possa avvenire una trombosi da coagulazione senza una separazione di piastrine, e si chiede quale dei due fenomeni sia a base del processo (tenendo da queste, naturalmente, distinte le c. d. trombosi fermentative massive). Osserva l'ASCHOFF che l'esperimento di BAUMGARTEN ha dimostrato come il sangue ristagnante in un tratto di vaso tra due legature non coaguli, probabilmente per una insufficiente produzione di fibrinfermento dal sangue che muore lentamente. Sembra piuttosto che sia necessario — ad aversi la coagulazione in una colonna di sangue stagnante dietro un ostacolo, ma in rapporto con il restante sangue circolante — che siano raggiunti « rapporti ottimali tra la velocità della corrente e la quantità di fermento presente » (ASCHOFF, *loc. cit.*, pag. 245).

Ora vorrei rilevare come, a questo proposito, sia stato messo in evidenza soprattutto dal LÉRICHE che nel tratto di arteria al disopra della legatura scorre pur sempre un minuscolo filo di sangue sia pure con lieve ritmo (cit. da VINCELLI). L'altra condizione per la quale potrebbe originarsi, nel caso della legatura di arterie, il *quantum* sufficiente di fermento, può essere data da quel che risulta oggi dalle osservazioni sperimentali del DIETRICH, che cioè alla formazione del trombo preceda una modificazione nello scambio plasmatico (« *plasmatische Austausch* ») tra endotelio e sangue contenuto nel vaso — (scambio che può riconnettersi ai concetti sopra citati delle *disorie* da legatura vasale) — con effetto di una deposizione di fibrina alla quale aderirebbero poi le piastrine agglutinantisi.

Le masse trombotiche nei casi da me studiati riempivano — solo in alcune arterie, per limitatissimi tratti, e più o meno completamente — il lume vasale; apparivano in parte come materiale amorfo o finemente granuloso, in parte come materiale a struttura filamentoso. Nelle parti periferiche a contatto della parete vasale si notavano non di rado liberi, in fessure irregolari residue tra la massa trombotica e il vaso, accumuli di globuli rossi ben colorati (come era stato d'altronde già rilevato, per esempio, da HEUKING e THOMA).

Nelle mie esperienze i reperti relativi alla organizzazione della massa trombotica, procedendo da quelli a processo interamente evoluto, alla fase iniziale del processo sono i seguenti.

Il tessuto di sostituzione del trombo in una arteria (carotide, cane 1, giorni 145), si mostrò nella fase di connettivazione collagena, quasi completa; in altre due arterie (renali: cane 1 e cane 6, giorni 145 e giorni 90) tale tessuto presentava nella sostanza fondamentale manifesti caratteri di *chromotopia*.

Nel primo caso il lume della carotide (cane 1, carotide allacciata da 145 giorni), nel tratto sottostante alla legatura, appariva occupato da un connettivo adulto, a struttura fibrillare, tingentesi in rosso vivo col metodo van Gieson, per quasi tutta la sua estensione: lo stesso territorio rimaneva incolore al bleu di metilene policromo; invece, in un piccolo tratto periferico, il tessuto, d'aspetto quasi omogeneo, assumeva una ancora evidente colorazione metacromatica. Numerosi elementi cellulari carichi di granuli di pigmento ocraceo erano disseminati nel tessuto. In esso apparivano, anche, scavati, lumi vasali di varia forma e dimensione e con pareti bene differenziate come risultava dalla presenza di sottili anelli di fibre elastiche a ridosso dell'endotelio attorno al lume, e più all'esterno dalla presenza di un semplice o duplice strato di cellule, pure a disposizione concentrica rispetto ai lumi vasali, le quali per il carattere bastonciforme del nucleo e per la manifesta tinta giallognola che assumevano con la colorazione di van Gieson si dimostravano elementi muscolari. Si aveva cioè una completa *arteriolizzazione dei capillari* del tessuto di sostituzione del trombo. Discuterò per questo reperto la origine degli elementi così differenziatisi attorno ai lumi vasali del tessuto di organizzazione del trombo a proposito del reperto che qui faccio seguire.

Si tratta di quel particolare aspetto, osservato nel cane 6 (arteria renale allacciata da 90 giorni) in tutto paragonabile alla alterazione descritta come « *arterioma dell'arteria* » da HEUBNER.

Vi si notava infatti il lume ristretto per un ispessimento dell'intima analogo ma non identico a quello descritto nella c. d. endoarterite obliterante, consecutiva a legatura. Ne differisce soltanto per una maggiore evoluzione del processo: poichè in luogo della rete di finissime fibrille elastiche disseminate e aderenti alle cellule definite come « elastogene » raggruppate al di sotto del rivestimento endoteliale del lume, si notava invece attorno a questo la *formazione di una nuova parete vera e propria* costituita da piccoli strati

concentrici di fibre elastiche al di sotto dell'endotelio, e di un duplice strato di fibrocellule con i caratteri propri delle cellule muscolari lisce.

Il reperto di « arterioma delle arterie » fu descritto oltre che dallo HEUBNER, dal BAUMGARTEN, dallo JORES e, recentemente, dal MALYSCHEW nell'interno del lume di un tratto di carotide del coniglio, compreso tra due legature, anche da BORST e da ENDERLEN, da SSOLOWJEW in condizioni di vasi sperimentalmente lesi, e in condizioni diverse già ricordate della patologia umana, come nelle alterazioni delle arterie ovariche e uterine connesse alla gravidanza e alla senilità, in quelle delle estremità, e nelle piccole arterie renali in casi di reni raggrinzati (FRIEDMANN).

Ed ho già ricordato a tale proposito le complesse questioni inerenti così alla neoformazione delle cellule muscolari e degli elementi elastici della nuova parete vasale, come alla origine di una nuova sostanza cromotropa. Aggiungerò solo l'osservazione del BORCHARDT (*loc. cit.*) che ritiene che lo stimolo funzionale al cambiamento di funzione della cellula mesenchimale « attivata » (endoteli vasali) sia rappresentato — nelle sue osservazioni di restringimento del lume delle arterie delle estremità — da quello esercitato da un riempimento ritmico di sangue del tubo arterioso, fortemente ristretto, sulle pareti cellulari neoformate del nuovo lume vasale.

La produzione di tessuto elastico è analogamente messa in rapporto dal BATTAGLIA (a conclusione delle proprie ricerche originali sulla evoluzione della tunica elastica interna nel feto umano e delle altre membrane elastiche intimali, posteriori alla nascita, in arterie di tipo muscolare) con lo stimolo funzionale che si fa risentire con la maggiore intensità sotto l'endotelio: ivi egli ha potuto dimostrare l'iniziarsi delle nuove lamine elastiche.

A quest'ultimo proposito ricordo come, nelle mie osservazioni di ispessimenti intimali, io abbia pure rilevata la maggiore ricchezza di fibrille elastiche negli strati sottostanti all'endotelio e la abbia messa in rapporto con una maggiore abbondanza di cellule in questi strati, cellule che dimostravano un rapporto genetico con le fibrille elastiche per un intimo diretto rapporto delle fibrille con il corpo cellulare. Ora tenendo presenti i concetti ribaditi pure recentemente dal BENEKE (1) sulla importanza dell'urto della corrente sanguigna come fattore di neoproduzione di tessuto connettivo in senso lato — in quanto che stimolerebbe le cellule a una più ricca produzione di « fermenti » i quali determinerebbero la produzione di strutture fibrillari dalle sostanze fondamentali amorfe — si può mettere in connessione il reperto da me rilevato con quello di una influenza — indiretta — dello stimolo funzionale esercitato dalla corrente del sangue, con maggiore intensità, negli strati immediatamente sottostanti all'endotelio.

Negli altri due casi (arteria renale del cane 6, legata da 90 giorni e arteria renale del cane 1, legata da 145 giorni) il lume dell'arteria era occupato, in corrispondenza della legatura, da un tessuto con caratteri di quello di sostituzione dei trombi, ricco di elementi cellulari, dai nuclei del tipo fibroblastico, ma con sostanza fondamentale interposta d'aspetto prevalentemente omogeneo, e solo qua e là indistintamente fibrillare: essa assumeva col metodo del

(1) « Der Wasserstoss als gewebeformende Kraft in Organismus » (*Beitr. pathol. Anat.*, 79, 1928).

bleu policromo una caratteristica colorazione metacromatica (*fase cromotropa del tessuto di sostituzione del trombo*). Si notavano anche, nel tessuto, lumi vasali in parte d'aspetto capillare, in parte con pareti strutturate. Scarsi i granuli di pigmento ocraceo.

L'assenza di altra matrice, in quei vasi, all'infuori dell'endotelio intinale, direttamente accollato alla elastica interna, e la integrità delle pareti vasali in tutte le loro tuniche, mi inducono a ritenere che il tessuto di sostituzione delle masse trombotiche abbia preso ogni sua *origine dall'endotelio del vaso* e soltanto da questo.

Ricerche recenti del CATTANEO (doppia legatura della carotide del coniglio) mettono in evidenza il valore probativo per la derivazione dall'endotelio intinale di tutti gli elementi che in determinate condizioni sperimentali si originano nel lume del vaso, se risulta accertata la integrità delle tuniche e la continuità della lamina elastica interna (1).

Si dichiarano convinti della diretta derivazione dall'endotelio intinale del tessuto di sostituzione del trombo, tra i molti AA.: il BAUMGARTEN, il quale ammette che, a vaso integro, il trombo possa essere interamente penetrato e sostituito da connettivo da parte del solo endotelio; e così pure HEUKING e THOMA i quali, a conclusione di uno studio sui trombi marantici delle vene e del meccanismo di loro sostituzione, scrivono: « tutte le circostanze parlano in favore del concetto che in questo processo le cellule connettivali derivino dagli endoteli ». Per quanto riguarda la vascolarizzazione del connettivo di sostituzione del trombo (nella quota che, secondo i detti AA., prende origine dall'endotelio del vaso) essi descrivono come il rivestimento endoteliale invii propaggini nelle fessure del trombo, dalle quali si costituirebbero i capillari, e con una propria avventizia, che si ispessisce poi in tralci connettivali. (Un meccanismo analogo viene descritto dai detti AA. per la origine del tessuto di sostituzione, nella quota proveniente dai « vasa vasorum » degli strati esterni delle pareti vasali. Ammettono anche una connessione tra i territori vascolari delle due derivazioni).

* * *

Quali fasi precedenti a quella della completa sostituzione del trombo da parte di un connettivo organizzato che occupi completamente il lume vasale, credo vadano interpretate le figure occorsemi di osservare in più esemplari delle arterie legate (femorali, carotidi, renali) e che ho precedentemente descritte come figure di « gettoni endoteliali » e di « arcate endoteliali ».

(1) Il CATTANEO osserva che il tessuto polimorfo originatosi nel lume vasale nella condizione sperimentale su accennata, (costituito da endoteli, da numerosi fibroblasti, da cellule istiodi in funzione fagocitaria, e da cellule della serie mielocitica non tutte facilmente identificabili) non aveva rapporti con l'esterno « perchè la lamina elastica è perfettamente integra e non è visibile alcun passaggio di elemento cellulare dall'esterno all'interno ». (Cit. da BARCAROLI: *lav. cit.*).

Pur sembrandomi che tra i due reperti vi siano elementi di passaggio ho creduto tenerli distinti nel rilievo morfologico descrittivo.

In più di un lume vasale ho potuto sorprendere (nettamente, per esempio, nell'arteria renale del cane 8, legata da 37 giorni) un avanzarsi — se così mi è lecito esprimermi — di cellule sottili allungate coi caratteri dell'endotelio, per l'aspetto del nucleo e la forma laminare della cellula, tra le molteplici scissure di una massa trombotica finemente granulosa. La presenza di tali elementi era più abbondante nei tratti dove la massa trombotica aderiva anche solo lassamente alle pareti del vaso. In qualche tratto l'elastica interna veniva ad apparire come denudata dal rivestimento endoteliale, per un sollevarsi degli elementi cellulari corrispondenti verso il lume del vaso. Le *fessure della massa trombotica* apparivano così *tappezzate dalle sottili cellule descritte*, non sempre in maniera continua, e gli spazi ad esse corrispondenti apparivano ancora vuoti di sangue.

A questo reperto talora si associava (talaltra appariva isolato) quello delle « *arcate endoteliali* ». Queste ebbi ad osservare soltanto negli strati periferici delle masse trombotiche, in casi in cui esse aderivano lassamente alla parete vasale, o ne erano addirittura separate da spazi, occupati in prevalenza da globuli rossi, apparentemente ben conservati.

Ivi si notava la presenza di formazioni costituite da elementi a tipo endoteliale sollevantisi sulla elastica interna, i quali non apparivano isolati, ma collegati fra loro da un tenue velo (1) di sostanza omogenea, che assumeva schiettamente la colorazione metacromatica con il bleu di metilene policromo.

Apparivano cioè gli elementi cellulari come gettoni endoteliali che si avanzavano per un breve tratto negli strati periferici e poco compatti della massa trombotica, e che ripiegandosi si incontravano con elementi analoghi, formando quasi delle arcate successive al disopra della limitante elastica interna, occupando la parte periferica del lume vasale. I lumi di dette arcate erano spesso occupati da globuli rossi ben conservati.

Un'aspetto analogo a questo da me designato come di « *arcate endoteliali* » ho soltanto riscontrato nel lavoro più volte citato dal MALYSCHÉW; e l'analogia trovo essenzialmente con i disegni che l'A. dà del suo reperto, più che per la descrizione che lo stesso ne fa.

Anche egli richiama su questo reperto l'attenzione come di un fenomeno ancora poco studiato e chiarito nella letteratura. Lo interpreta come un tessuto angiomatico, che si origina nel lume del vaso legato con doppia legatura, indipendentemente da ogni formazione trombotica. Ne stabilisce la derivazione dalle cellule endoteliali, per le quali riconosce — specie nei punti compressi dalla legatura — il sollevarsi di alcune di esse, tra quelle stratificate sulla parete: esse si dirigono perpendicolarmente a questa, si dividono per

(1) Questa espressione ricorda altra eguale, con la quale il COSTA descrive una disposizione della sostanza fondamentale nella media di vasi arteriosi, per cui essa è tesa come « un delicato velo » tra le lamelle elastiche della parete (*Pathologica*, 1930).

mitosi, e si aggruppano in cordoni stipati di cellule, i quali si incontrano e si congiungono con cordoni provenienti dalla opposta parete, dividendo così il lume vasale in numerose cavità. In queste è descritta la presenza di globuli rossi e di macrofagi, ma non mai di granuli di emosiderina.

Il MALYSCHÉW ravvicina il suo reperto al così detto « cavernoma del trombo » per il quale, d'altronde, è stato prospettato, nei singoli casi, un significato diverso, e cioè di ricanalizzazione del trombo (casi di trombosi della vena porta, di VERSÉ ed EMMERICH); di anomalie di sviluppo; e anche di un vero tumore (emangioma secondo PICK, nel suo caso).

Il reperto che ho descritto mi sembra però differire da quello del MALYSCHÉW — pur notandone le analogie. Ne differisce così per la struttura di sincizio del tessuto che forma le « arcate endoteliali », invece della struttura fascicolata, piena, descritta dal detto A., come per la sua disposizione soltanto alla periferia del lume vasale. Infine, pur ritenendo di sorprendere in questo reperto — e nell'altro dei gettoni endoteliali tra le fessure del trombo — l'espressione più manifesta dell'*attivazione* dell'endotelio (come ritiene anche il MALYSCHÉW), indotta dal dispositivo sperimentale, non saprei disgiungere tale « attivazione » dalla presenza di masse trombotiche, essendomi occorso di constatare la contemporaneità dei reperti.

A integrare la conoscenza dei reperti rilevati, nel significato loro di fasi di sviluppo del tessuto di sostituzione del trombo, occorreranno nuove osservazioni di fasi intermedie e ravvicinate. In confronto della evoluzione, nel tessuto stesso, di nuovi elementi vasali sarebbe facile, ma infruttuoso — come mi sembra — elaborare teoricamente i tempi di questo sviluppo, prendendo punto di partenza, per esempio, da fatti analoghi, noti per lo sviluppo embrionale o postembrionale dei vasi di neoformazione.

Forse invece è permesso — e dalla convinzione tratta delle capacità prospettive di sviluppo dell'endotelio vasale, anche di vasi dell'organismo adulto — e dalle suggestive, estese, e vieppiù precise conoscenze che si vanno accumulando sul dottrinale delle coltura dei tessuti —, prospettare l'eventualità di un ravvicinamento tra una delle modalità con cui si stabilirebbe il processo di organizzazione del trombo (cioè quella che si verificherebbe con punto di partenza dall'endotelio vasale) e il tipo di sviluppo di tessuti, quale ci è dato osservare negli *espia*n*t*i. Il MALYSCHÉW nel riferire delle reazioni osservate a carico dell'endotelio di carotidi del coniglio sottoposte a doppia legatura, ma senza formazione di trombo, scrive a commento delle osservazioni fatte: « Sulla base delle osservazioni fatte è da sospettare che l'endotelio nel tratto di arteria legato sia capace di accrescimento e di differenziazione in forma isolata *secondo il tipo degli espia*n*t*i, mentre che il protoplasma del tratto di arteria legato rappresenterebbe il terreno nutritivo ».

Io non ho presente che altri all'infuori di MALYSCHÉW abbiano prospettato la possibilità di ravvicinare una modalità di accrescimento *in vivo* con quella che è propria degli *espia*n*t*i. Nè so che altri abbia proposto di ricercare se una delle forme di « organizzazione » e di evoluzione del tessuto

di sostituzione del trombo, possa verificarsi secondo un tipo di sviluppo di tessuti analogo in tutto od in parte a quello che si osserva nelle culture « *in vitro* ».

Ma è certo che l'aspetto di elementi cellulari isolati che si avanzano nelle fessure della massa trombotica, numerosi, con le stesse caratteristiche citologiche, come di uno stesso ceppo, che vivacemente si moltiplichino — e quello di cellule endoteliali le quali si sollevino dalle loro connessioni normali nell'intima, e si spingano negli strati prossimiori del trombo, collegate da ponti di sostanza intercellulare, quasi sottili membrane in un espianto — costituiscono i dati di osservazione che suggeriscono il pensiero di una tale possibilità, cioè di una modalità di accrescimento, secondo il tipo degli espianti.

È ovvio come tale meccanismo di evoluzione e di organizzazione del nuovo tessuto (di sostituzione del trombo) differirebbe da quello che si attua secondo la concezione classica (BORST: *Trattato* di ASCHOFF). « attraverso una reazione funzionale specifica dell'apparato connettivo-vascolare » e che trova paradigmi fisiologici, per esempio, nell'organizzazione del corpo luteo. D'altronde anche in tale concezione — come soggiunge lo stesso BORST — si deve pure fare una parte, nella catena dei meccanismi causali, alla « ammissione di una determinata stimolazione funzionale dell'apparato fibrovascolare, operata dalla presenza di sostanze estranee all'organismo ».

Nell'accrescimento « a tipo di espianto » predomina invece il tipo di accrescimento isolato dei singoli elementi, o di accrescimento a guisa di sinizi, con aspetti di formazioni membranacee, che si avanzino nel terreno di coltura. Un tale tipo di accrescimento potrebbe verificarsi specialmente per quei casi nei quali la sostituzione del trombo (rosso) avvenga — come tra gli altri ammette il BAUMGARTEN — a opera del solo endotelio. Il « pabulum nutritivo » sarebbe qui dato dalla massa trombotica.

Si tratterebbe — oltre che di meccanismi organizzativi diversi — anche di condizioni differenti che quei meccanismi determinerebbero. E quando, in lavori già antichi si parla di « stimoli formativi » che eccitano gli endoteli vasali alla neoproduzione cellulare, suscitata probabilmente da più favorevoli condizioni di vita in cui le cellule vengano a trovarsi — per uno stato generale e locale di detensione della parete vasale — come fa per esempio il BENEKE nel suo studio fondamentale (1890) sulle cause della organizzazione del trombo, — a me sembra che non sia lontano dal vero vedere adombrato in tali espressioni un meccanismo quale quello che qui vorrei prospettare, contrapposto all'altro che si basa sulla non meno postulata stimolazione dell'apparato fibro-vascolare della parete vasale da parte delle masse trombotiche presenti nel lume, e di sostanze estranee in generale.

In altre parole si tratterebbe di meccanismo di « organizzazione » già intraveduto dagli AA. classici e che soltanto oggi — attraverso le nuove conoscenze sulle colture dei tessuti *in vitro* — possiamo paragonare e raffrontare con un « modello » di accrescimento allora non conosciuto. Volendo pertanto definire l'accrescimento che eventualmente si svolga secondo questo tipo, ritengo appropriato il termine di « accrescimento a tipo di espianto ».

Non è in contraddizione con il concetto di «organizzazione» il fatto ben noto che in generale lo stimolo di espianto agisce come fattore di sdifferenziazione.

A prescindere da quanto è noto intorno all'«attivazione» di elementi mesenchimali e rispettivamente endoteliali, la «sdifferenziazione» dei tessuti in espianto trova limitazioni in recenti acquisizioni ed in sempre più esatte conoscenze dovute in gran parte ad AA. italiani (G. LEVI e la sua Scuola) sul comportamento di tessuti diversi nelle culture.

Come risulta da alcune note riassuntive esposte nella «Relazione sull'opera scientifica dell'Istituto Anatomico della R. Università di Torino 1933» — pubblicato dal prof. G. LEVI — se l'espianto verte su tessuti già differenziati con caratteri specifici, questi possono conservarsi ed anche perfezionarsi: ciò accade sempre per i neuroni e può avvenire per gli elementi muscolari del cuore, per i quali «la persistenza della differenziazione è compatibile con un accrescimento rigoglioso» (osservazioni di LEVI, di OLIVO). Però i caratteri specifici non persistono illimitatamente, oppure gli elementi non si sdifferenziano (neuroni) ma non sopravvivono a lungo *in vitro*. «Le cellule di alcuni tessuti se espantate prima di avere assunto impronta specifica possono *differenziarsi in vitro* pur continuando ad accrescersi. D'altronde non conservano tale impronta indefinitivamente, e dopo qualche tempo riprendono carattere indifferenti (per esempio gli elementi muscolari), oppure muoiono (per esempio i neuroni).

Risulta pure dai dati esposti dal LEVI che per gli *epiteli* si verifica, anche nelle colture, *la proprietà di rimanere a mutuo contatto*, nonostante che si accrescano illimitatamente. A me sembra di riconoscere in questo fatto la possibilità che anche negli espianti possa attuarsi il principio di «organizzazione dei tessuti».

A tutti è nota poi la intensa attività *fibrillogenica* propria di tessuti in espianto: talchè anzi le osservazioni sulle colture dei tessuti si vanno ripetendo e precisando tutt'ora, proprio nell'intento di indagare l'origine delle fibrille connettivali: mi basti citare in proposito il completo lavoro monografico, recentissimo (1933), di DOLYANSKI e ROULET, e i contributi originali, e confermati da ogni parte, del MOMIGLIANO-LEVI, e dell'OLIVO.

Al mio assunto sembrami del maggiore interesse ricordare come il MOMIGLIANO-LEVI (1930) potè dimostrare che la formazione di fibrille collagene nei sustrati colturali artificiali fosse determinata, oltre che dai fibrociti, anche da altri stipiti cellulari (endoteli); e suscita ancora il maggiore interesse leggere che la produzione di fibre è stata più abbondante a opera degli endoteli (di espianti di fegato) provenienti da embrioni a più avanzato sviluppo.

L'A. ammette bensì un'origine extracellulare delle fibrille, ma ha potuto dimostrare — coltivando in siero privo di fibrina — che «almeno uno dei costituenti le fibrille è di provenienza cellulare».

Le osservazioni anche più recenti dell'OLIVO (1933) ci fanno conoscere

con mirabile esattezza l'insorgenza delle fibrille connettivali, e della sostanza anista intercellulare interposta, a opera dei fibroblasti, coltivati in estratto embrionale senza plasma. Per una particolare attività secretoria delle cellule coltivate — modificate nel loro metabolismo forse per l'eccesso di materiale nutritivo contenuto nei liquidi di coltura — esse stesse verrebbero a fabbricare « una sostanza fondamentale molto simile a quella del tessuto connettivo propriamente detto, utilizzando esclusivamente le sostanze contenute nell'estratto embrionale ».

Le estese esperienze di DOLJANSKI e ROULET porterebbero alla conclusione che: nelle colture di tessuti si può dimostrare come sia il mezzo intercellulare (il pabulum di coltura) che sotto l'azione di sostanze secrete dalle cellule si trasforma in collagene; e che, d'altronde, nell'organismo vivente, debba rimanere insoluto, a priori, il quesito quali sostanze proteiche subiscano la trasformazione in collagene. « Sostanze proteiche solubili derivanti dal plasma e dalla linfa, secrezioni cellulari, protoplasma cellulare morto o metamorfosato, e anche sostanze cementanti nel senso di SCHAFFER, fornirebbero i materiali per la formazione di nuove fibrille, senza che ad alcuna di esse spetti una posizione preminente ». Forse fa eccezione la fibrina: e così si darebbe una spiegazione della attività fibrillogenica particolarmente intensa delle colonie cellulari *in vitro*, in quanto il plasma ricco di fibrina potrebbe rappresentare un substrato particolarmente favorevole.

Nell'ordine di idee che l'organizzazione di masse trombotiche in particolari circostanze possa verificarsi (anzichè secondo il meccanismo della reazione dell'apparato fibro-vascolare della parete vasale) seguendo un tipo di accrescimento e di evoluzione delle cellule endoteliali intimali, stimulate a proliferare, secondo il tipo degli espianti, potremmo trovare più di un riferimento in quanto ho brevemente esposto qui sopra.

In essenza, è, prevalentemente, quello di sostituzione dei trombi, un tessuto ricco di sostanza fondamentale, dove si esplica — nella istogenesi — una attiva neoproduzione di fibrille collagene. E si è visto come questa intensa produzione di fibrille rappresenti quasi una peculiarità dei tessuti in coltura, in quanto che l'espianto rappresenterebbe un momento che mette in azione (*auslösendes*) una intensa attività fibrillogenica (DOLJANSKI e ROULET, *loc. cit.*, pag. 308).

Più complesso appare certamente il meccanismo per il quale, dagli endoteli proliferati, si venga a costituire il nuovo sistema di vascolarizzazione del tessuto neoformato (di sostituzione del trombo).

Non che, a questo proposito, sia difficile invocare osservazioni precedenti; chè anzi pure gli AA. che negano all'endotelio la capacità di prendere parte diretta alla formazione del connettivo (MUSCATELLO, MERCKEL) attribuiscono ad esso endotelio — nel processo di organizzazione del trombo — la capacità, oltre che di rivestire la superficie libera di esso, di infossarsi in tutti gli spazi e fenditure della massa trombotica, così da dar luogo a « un sistema di canali vascolari comunicanti con il lume del vaso principale, che contribuiscono alla vascolarizzazione del trombo » (VANZETTI, *loc. cit.*).

Ma da questo dato di fatto esula il concetto di vascolarizzazione in senso proprio, del nuovo tessuto connettivo di organizzazione: il quale, secondo gli stessi AA., è fornito soltanto di capillari provenienti dai « vasa vasorum »; è bensì accettata, ma non univocamente, una comunicazione tra vasi neo-formati nell'organizzazione del trombo e i c. d. « canali vascolari ».

Più vicine al nostro assunto, risultano le osservazioni di HEUKING e THOMA, secondo le quali i capillari della zona periferica del trombo proverrebbero da una proliferazione dell'endotelio, che dalla parete vasale, si è spinto a tappezzare le fessure rimaste tra la parete stessa e la superficie libera del trombo, e a costituire così un rivestimento endoteliale (e in seguito connettivale) della stessa superficie libera: i capillari in parola proverrebbero, in ultima analisi, dal tessuto connettivo-endoteliale che incapsula per così dire il trombo, e invia propaggini nelle fessure scavate nella massa trombotica; i nuovi capillari verrebbero poi a provvedersi di una « adventitia capillaris », che s'ispessisce in nuovi tralci connettivali. Al sistema dei capillari descritti, di origine endoteliale intima, si aggiungerebbe quello dei capillari provenienti dai « vasa vasorum », provvedendo questi ultimi alla irrorazione delle parti centrali del trombo, e connettendosi, in seguito, con il sistema precedente della zona periferica del trombo.

Ma più che queste osservazioni, pure così accurate, a me sembra che portino nuova luce alla possibilità di sviluppo di nuovi capillari nell'interno di masse trombotiche con punto di partenza, e con matrice rappresentati dall'endotelio di rivestimento del vaso, osservazioni « nuove », e recenti, di meccanismi analoghi.

È merito dell'ASCHOFF aver stabilito che appunto nel processo di organizzazione di masse trombotiche — nella tromboendocardite semplice — si verifichi la penetrazione, in esse, di gemme dell'endotelio valvolare: che cioè una parte dei capillari che provvedono alla vascolarizzazione del tessuto di sostituzione del trombo (indipendentemente da quelli provenienti dalla base della valvola) « si produce per diretta gemmazione dell'endotelio valvolare, sotto forma dei c. d. canali vascolari » (ASCHOFF, *Trattato di Anatomia Patologica*, parte II).

Tale osservazione trova, per esempio, conferma anche in una recentissima (1933) documentazione di HACKEL, il quale avendo avuto l'opportunità di sorprendere in uno stadio relativamente precoce l'organizzazione di un trombo parietale dell'atrio sinistro del cuore, poté dimostrare come « la sua nutrizione e vascolarizzazione procedessero immediatamente dal lume dell'atrio ».

Un meccanismo e una origine analoga di vascolarizzazione furono constatati dalla WOLKOFF (1929) per le placche arteriosclerotiche delle coronarie del cuore, che, secondo l'Autrice, subiscono un processo di vascolarizzazione nella metà circa di tutti i casi, a partire dal quarto decennio. Tale processo si verifica, il più frequentemente, in forma di sottili vasi che penetrano dall'avventizia attraverso la media nella placca; meno frequentemente, per mezzo di

vasi che penetrano direttamente dal lume dell'arteria coronaria nella placca: meccanismo quest'ultimo che si può omologare — come è stato fatto — con quello dei « canali vascolari » dell'ASCHOFF.

Le modalità di origine di nuovi capillari direttamente dall'endotelio di rivestimento delle pareti vasali, o del cuore, secondo le osservazioni qui sopra ricordate, hanno, mi sembra, la maggiore attinenza con il meccanismo che ci occupa. Circa la derivazione, in genere nei tessuti di granulazione e in processi di organizzazione di nuovi capillari da elementi isolati preesistenti del tessuto che è sede di tali processi, e in fase di attivazione mesenchimale, le opinioni sono divise fra gli AA.: così WERTHEMANN, nel lavoro citato, relativo allo studio di neoproduzioni callose della pleura, rifiuta la derivazione di nuovi capillari da cellule isolate del tessuto (« cellule vaso-formative » di Ranvier) per così detta « formazione vasale secondaria » (nel senso di BILLROTH, RINDFLEISCH, ecc.), e li ritiene sempre originati per gemmazione di vasi preesistenti (« formazione vasale primaria »); invece BORST ritiene possibile l'origine di nuovi capillari secondo il meccanismo della formazione vasale secondaria, quale occorrenza provvisoria; e lo HUECK ammette, accanto a una derivazione per gemmazione, quella di una « origine autotona » di capillari sanguigni nel tessuto mesenchimale in occasione di neoformazioni infiammatorie. Non è forse estraneo all'argomento ricordare, anche, come nell'embrione, e nei territori extraembrionali, si ritenga che la origine prima dei nuovi vasi sanguigni si attui secondo il meccanismo « della formazione vasale secondaria », cioè prevalga la c.d. teoria dell'origine locale dei vasi embrionali di P. MAYER e di J. RUCKERT.

Ho cercato, con i riferimenti precedenti, di contribuire a renderci un più preciso conto delle modalità e dei mezzi con i quali potrebbesi addivenire a una completa « organizzazione » di tessuto (quindi anche vascolarizzato) da germi provenienti dal solo endotelio vasale intinale, e secondo un tipo di evoluzione e di accrescimento, che viene qui paragonato al tipo di accrescimento dei tessuti in espianto.

Ma in ciò fare, mi rendo conto di ribadire, infine, concetti già enunciati, per quanto a tutt'oggi sempre controversi. Può aggiungersi anche che è stato pure stabilito dagli AA. il *determinismo* dell'instaurarsi di tale modalità di evoluzione del tessuto: e cioè sarebbe condizione essenziale ad essa la *integrità* (almeno quasi completa) della *parete vasale*. In tal caso, come hanno rilevato l'APPOLLONIO, il SSOLOWJEW, il BAUMGARTEN, gli elementi propri della parete vasale — e anche il solo endotelio — partecipano attivamente alla organizzazione del tessuto di sostituzione del trombo (o alla riparazione della parete vasale, modicamente danneggiata: SSOLOWJEW).

Mentre, quando la parete vasale è piuttosto gravemente lesa (nei miei esperimenti ciò appare verificarsi soltanto per i rami legati del peduncolo splenico) il tessuto di sostituzione-riparazione della parete, e di organizzazione del trombo, prende origine dall'avventizia, dagli strati esterni della media, provvisti di « vasa vasorum », e da tessuti periaavventiziali.

A questo dato di fatto, che anche i miei esperimenti inducono a ritenere esatto e fondamentale, credo che possa aggiungersi ancora un'altra circostanza che valga a spiegare la differente modalità di origine e di evoluzione dei tessuti sostitutivi del trombo, nei due casi. Secondo il BENEKE — e in

accordo anche con osservazioni di HUSTEN (allievo di KAUFMANN) — la *trazione* (« *Zerrung* ») che la corrente del sangue esercita, attraverso il trombo, sulla parete vasale, rappresenta un *fattore* di notevole importanza *nel promuovere il processo di organizzazione* dei trombi, in generale. Si osserva difatti — con la maggiore evidenza nel cuore — che ove tale elemento della « trazione » manchi, pure essendo frequente lo stabilirsi di trombi, si ha raramente una loro organizzazione: così mentre i trombi degli atrî (come quelli delle valvole, e dell'aorta ascendente) facilmente vanno incontro a una completa organizzazione, tanto da dar luogo ai così detti polipi del cuore, quelli delle auricole e dei ventricoli, pur così frequenti a riscontrarsi, raramente si « organizzano », perchè in tali sedi non si esercita che scarsamente la trazione operata dalla corrente sanguigna. Negli atrî la organizzazione dei trombi avviene con maggiore facilità che non in altre sedi, anche per la scarsa mobilità del punto d'impianto.

Meccanismo di « trazione » favorente secondo BENEKE (*Beitr.*, 79, 1928) e HUSTEN (idem. 71, 1923) il processo di organizzazione, che mi sembra debba concepirsi attraverso quella « stimolazione funzionale dell'apparato fibro-vascolare della parete vasale », postulata da BORST (cit. prec.), come dalla presenza di corpi estranei: ad essa si potrebbe aggiungere questo fattore dello « stiramento », secondo BENEKE.

Ora se si considerano le condizioni emodinamiche di un tratto di vaso legato appare ovvio come tale fattore della « trazione » operata dalla corrente del sangue venga a mancare completamente o quasi: ciò potrebbe essere ragione di mancata stimolazione del detto apparato fibro-vascolare; e, quindi, dell'« organizzazione » secondo un altro tipo, che troverebbe il suo paradigma in quello dei tessuti in espianto, prendendo origine da elementi isolati, quali gli « endoteli attivati » della parete vasale.

Rimangono quali fattori favorenti la organizzazione della massa trombotica — eventualmente contenuta nel tratto della legatura — le *modificate condizioni dei rapporti tra sangue e pareti vasali*, oggi tanto invocate nella interpretazione genetica dei processi trombotici (cfr. anche il recente lavoro di A. DIETRICH e A. SCHRÖDER: *Virch. Arch.*, 274, 1930), e la « *attivazione dell'endotelio* » conseguenziale alle modificazioni così indotte.

Col nome di « attivazione » dell'endotelio gli AA. indicano la proliferazione, il distacco delle cellule endoteliali dalle loro connessioni e l'addensamento dei loro nuclei, e la comparsa, insieme, di infiltrati leucocitari per lo più polinucleati, seguita da escrezione e precipitazione di sostanza omogenea considerata come fibrina ialina (gelatinosa) (SIEGMUND; DIETRICH e SCHRÖDER). Tali attivazioni dell'endotelio sono state ottenute con varie modalità di esperimento, provocando degli stati di « sensibilizzazione », e come risultato di espressioni reattive iperergiche. Le acquisizioni che ne sono derivate hanno portato nuova luce sopra problemi istogenetici e patogenetici interessanti il processo endocarditico, in ispecie per opera del DIETRICH e, presso di noi, del DE VECCHI e della sua Scuola, che hanno autorevolmente contribuito

allo studio dell'argomento. Il DIETRICH e lo SCHRÖDER hanno potuto constatare che parte dei trombi fibrinosi stabilitisi in tratti di vasi « sensibilizzati » — nei quali avevano indotto anche una stasi — venivano rapidamente organizzati, ed il primo dei due AA. sottolinea il rapporto di stretta analogia tra i processi che si svolgono nella endocardite e quelli che si producono in conseguenza di trombosi vasale. Oltre che in condizioni sperimentali anche in determinate circostanze patologiche, come nelle infezioni settiche e di altra natura, si può avere la formazione spontanea di « noduli endoteliali » collegati con ogni verosimiglianza a processi di attivazione dell'endotelio. Numerose osservazioni esistono a questo proposito e potrebbero essere citate ad esempio.

Circa la esistenza di processi analoghi provocati nell'endotelio vasale con il solo dispositivo della allacciatura del vaso si trovano — nei lavori sull'argomento — piuttosto degli indizi e dei supposti, che non fatti accertati e documentazioni ripetute e particolareggiate.

La vivace neoproduzione di elementi cellulari del tipo endoteliale, la organizzazione loro in figure — vorrei dire « elementari » — con aspetti peculiari (« gettoni » e « arcate endoteliali » alla periferia di masse trombotiche), l'apparire nel lume di vasi legati di un tessuto « continuo » con aspetto di sincizio, ricco di sostanza fondamentale, e la differenziazione in tale tessuto dei vari elementi costitutivi del tessuto stesso, corrispondono a fasi successive di sviluppo di un « tessuto di organizzazione » derivante dell'endotelio di vasi sottoposti a legatura.

Un continuo scambio di materiali tra il sangue e la parete vasale non è appannaggio solo dei capillari ma si opera anche tra la parete dei piccoli vasi e tra gli strati interni dei vasi maggiori (dove non giungono i « vasa vasorum ») da un lato, e il sangue circolante dall'altro (BENEKE, A. DIETRICH, RITTER). Così non può sorprendere che la legatura del vaso induca grave turbamento di tali rapporti.

Alla stregua delle presenti esperienze si dovrebbe ritenere che si abbia come effetto una « attivazione » dell'endotelio intinale e come conseguenza un accrescimento autonomo (secondo un tipo che ricorda da vicino quello che si attua nell'accrescimento dei tessuti coltivati *in vitro*) nel caso che si richieda e si realizzi l'« organizzazione » di una massa trombotica nel tratto di vaso legato.

* * *

Ma più ancora che le considerazioni relative a un « modello » di accrescimento, di evoluzione e di organizzazione di un tessuto sostitutivo di trombi, in vasi sottoposti a legatura, io vorrei concludere sottolineando una fase di tale processo di « organizzazione » dove un « tessuto vivente » di neoformazione, proveniente dalla parete vasale, ha dimostrato caratteristiche peculiari di un elemento costitutivo delle stesse, e cioè la *cromotropia* e l'aspetto tipico della sostanza fondamentale, in una fase del suo sviluppo. Si ritrova — in altre parole — così nel tessuto di sostituzione del trombo

occludente lumi vasali, come in quello degli ispessimenti intimali della c.d. endoarterite obliterante (quali evenienze possibili a verificarsi, in seguito a legatura di vasi) la esistenza di un « tessuto mucoide » (secondo BIJÖRLING) o « sostanza cromotropa » (secondo SSOLOWJEW, SCHULTZ e altri).

Tale l'espressione conclusiva di queste ricerche: esse vogliono essere un contributo alla dimostrazione della esistenza di un « tessuto cromotropo » — in confronto con l'asserzione di quegli AA. che ritengono trattarsi di una sostanza inorganizzata con caratteristiche della mucoide, e di natura per lo più degenerativa — e quale appannaggio (come sembra, esclusivo, nella economia animale) della costituzione istologica delle pareti vasali e dei tessuti che ne derivano.

In questo senso potrebbe forse ripetersi, come di ogni risultato di osservazioni che aspirino a portare un contributo a una conoscenza empirica (se non sembrasse orgoglioso il citarlo al mio proposito) il detto di BERNARD (1) che: « un fatto è nulla in sè, e vale soltanto per l'idea che vi si connette, o per la prova che fornisce ».

Al termine delle ricerche, corrisponde a un vivo sentimento del mio animo esprimere la mia riconoscenza al Direttore dell'Istituto, Prof. SOTTI, per il suggerimento del tema e del piano di lavoro, e per i consigli e l'aiuto dei quali mi è stato benevolo durante l'espletamento di esso.

CONCLUSIONI GENERALI

Ho ritenuto opportuno di trattare e discutere l'argomento con una certa ampiezza sia in riferimento ai risultati ottenuti, sia anche per prospettarne la complessità e le difficoltà, sia infine da un punto di vista più generale in riguardo all'insieme di ricerche che da tempo ho iniziato sulla sostanza cromotropa. Valga la premessa a giustificare la estensione che ho voluto e dovuto dare alla parte dottrinale.

Prima di chiudere la presente nota voglio ora riassumere in poche proposizioni conclusive quanto mi è risultato dalle attuali ricerche intese a studiare il comportamento della S. C. e precisamente legando nel cane un gruppo di arterie di tipo elastico e di tipo muscolare. Le indagini fatte portano alle seguenti conclusioni:

I. — Anzitutto — a conferma delle constatazioni del Cesaris Demel — *devesi ritenere la sostanza cromotropa come un componente normale della parete arteriosa, per la costanza con la quale essa si riscontra nelle arterie del cane e per la regolarità della sua disposizione, in rapporto all'architettura del vaso.*

(1) « Un fait n'est rien par lui-même, il ne vaut que par l'idée qui s'y rattache ou par la preuve qu'il fournit ». (CLAUDE BERNARD, *Introduction à l'étude de la méd. expérimentale*. Paris, 1865).

II. — Nei tratti esaminati in prossimità e in corrispondenza della legatura ho potuto constatare soltanto in alcuni casi con evidenza variazioni lievi nell'aspetto, nella distribuzione e nella quantità della sostanza cromotropa (S. C.) della media; apparendo in tali tratti per lo più aumentata; di colorito ora attenuato ed ora intensificato; d'aspetto talvolta fibrillare. Le modificazioni della S. C. andavano associate con fenomeni, pur lievi, di istolisi a carico delle fibrocellule muscolari, i frammenti nucleari delle quali apparivano come raccolti nelle « falde » della S. C. aumentata. Tali reperti di iperplasia della sostanza cromotropa e di istolisi delle fibrocellule muscolari, anche se limitati, pure evidenti, in alcuni tratti di arterie sottoposte a legatura, sono stati, da me, messi in rapporto con i concetti e con il dottrinale della « disoria ». Avrebbero cioè lo stesso significato di quel fenomeno che in conseguenza della legatura può stabilirsi anche in un tratto circoscritto del sistema vasale.

III. — Il reperto di maggior rilievo ottenuto mi appare quello della caratteristica *cromotropia* della sostanza fondamentale dei tessuti che costituiscono gli ispessimenti dell'endoarteria, nei casi in cui ebbi a constatare i processi della così detta endoarterite obliterante, in un determinato momento della evoluzione del tessuto stesso; e della sostanza fondamentale del tessuto di sostituzione del trombo.

IV. — L'aver riscontrato in una stessa arteria, nel tessuto di sostituzione del trombo, la persistenza di resti di un tessuto fondamentale cromotropo mentre la maggior parte presentava i caratteri morfologici e tintoriali del connettivo fibroso adulto, dimostra la eventuale coesistenza ad un tempo di tessuto cromotropo e di tessuto collageneo in un processo sostitutivo di un determinato distretto vascolare. Considero il reperto interessante perchè, insieme a molti altri argomenti dottrinali, concorre a confermare la possibilità di evoluzione della sostanza fondamentale da una fase cromotropa ad una fase collagena. (La conclusione enunciata deve essere accolta nel senso più largo. E quindi non esclude che, in condizioni fisiologiche e per strutture definitive, come le pareti vasali della specie animale esaminata, il tessuto cromotropo rappresenti un costituente definitivo normale).

V. — Nella sostanza fondamentale dei tessuti d'ispessimenti intimali, e di sostituzione del trombo, ho potuto confermare l'insorgenza e la differenziazione di fibrille elastiche con un sicuro rapporto spaziale con la periferia immediata di particolari elementi cellulari che perciò potrebbero anche definirsi elastogeni.

VI. — La osservazione di « gettoni endoteliali » e di « arcate endoteliali » — in un caso a gettate sovrapposte — costituisce pure, a mio avviso, un reperto degno di attenzione e di studio, anche perchè si può dire non trova riscontri di descrizione da parte di altri AA. all'infuori dei disegni riprodotti

da MALYSCHÉW. La documentazione fotografica ne è la migliore illustrazione. Ritengo che possa considerarsi quale tipica espressione di « attivazione » dell'endotelio (come viene sostenuto da MALYSCHÉW), ma in presenza di masse trombotiche.

VII. — Una valutazione complessiva dei risultati ottenuti mi indurrebbe anche a ritenere che — nelle condizioni di esperimento adottato (specie animale, specie del trombo consecutivo alla legatura) — concorrano a portare pure un contributo alla dottrina che sostiene (BAUMGARTEN) la possibilità di una sostituzione e di una organizzazione del trombo con tessuto connettivo che si originerebbe dal solo endotelio intinale.

VIII. — Criteri analogici e comparativi tendono a dimostrare come la modalità di accrescimento dal solo endotelio intinale nella organizzazione del trombo possa riavvicinarsi al tipo di quella dei tessuti coltivati in vitro. Tale raffronto viene prospettato piuttosto come ipotesi di lavoro e di ricerca, che non come una conclusione definitiva desunta da accertamenti ripetuti e sicuri.

IX. — Da un punto di vista generale potrei ancora sintetizzare i risultati ottenuti rilevando che nel processo di organizzazione del trombo, e anche nei processi di neoformazione di tessuto nell'« endoarterite proliferante » con progressiva occlusione del vaso, il tessuto di neoformazione attraverserebbe una fase cromotropa, prima di raggiungere la maturazione connettivale. Cioè in processi proliferativi-evolutivi, o di cicatrizzazione, che interessino i vasi sanguigni si ripeterebbero alcuni attributi specifici dei tessuti della parete vasale.

Questo concetto potrebbe integrarsi con quello del significato finalistico delle modificazioni meccanomorfotiche che si stabiliscono nelle pareti del tessuto arteriale in determinate condizioni di esperimento.

RIASSUNTO

L'A. si è proposto di studiare il comportamento della sostanza cromotropa (S. C.) delle arterie in condizioni diverse anatomo-patologiche, fisiopatologiche o sperimentalmente provocate. Mentre il loro studio sarà oggetto di altre comunicazioni, crede necessario prima di tutto di esporre e di discutere il dottrinale relativo alla origine ed al significato della S. C.

Dall'esame analitico e critico del dottrinale conclude che la S. C. rappresenta un normale costituente della architettura delle pareti vasali, variabile quantitativamente in rapporto a condizioni molteplici.

Prospettata la sua autonomia nella capacità di accrescimento e l'aumento progressivo con l'età in dipendenza di « stati evolutivi » del vaso, ricorda come possano avere importanza nella sua distribuzione il tipo di arteria, condizioni di funzione, e caratteristiche di costituzione: di individuo e di specie.

Ritiene giustificato di considerare la S. C. delle pareti vasali come un « vero tessuto cromotropo » — quale un tessuto indifferente nel senso di Hueck — con vivace attitudine di ripristino, di parti distrutte, autonomo (con precisi attributi di funzione, in rapporto alla nutrizione ed ai compiti meccanici cui deve corrispondere: la resistenza

alla distensibilità e la resistenza alla pressione), modificabile in determinate contingenze patologiche o sperimentali.

Ritiene inoltre che si devano distinguere i processi fisio-patologici della S. C. dalle alterazioni che si presentano come aree metacromatiche in corrispondenza di materiali mucoidi amorfi in tessuti necrobiotici. La « vitalità » del tessuto cromotrope si argomenta principalmente dalla capacità di accrescersi con l'età ed in alcuni processi che interessano i vasi, come ad esempio nella arteriosclerosi. Ne consegue che in confronto di una normale morfologia e fisiologia si va delineando anche una patologia ed una anatomia patologica del « tessuto interstiziale cromotrope ».

* * *

Nella seconda parte si tratta dei risultati originali ottenuti dall'A. seguendo nel cane, a varia distanza di tempo dalla legatura di arterie di tipo elastico o muscolare, gli effetti in riguardo alla distribuzione della S. C., che si riassumono:

1) nella constatazione di segni di iperplasia della S. C. e di limitate distruzioni dell'elemento muscolare;

2) nella dimostrazione di una « fase cromotropa » del tessuto di neoformazione sia negli ispessimenti intimali (a tipo rigenerativo di Jores) della c. d. endoartite obliterante sperimentale, sia nel tessuto di sostituzione del trombo.

L'A. mette in rapporto i fatti di iperplasia della sostanza cromotropa e di istolisi del tessuto muscolare del vaso occluso, con il dottrinale della « disoria » elaborato da Schürmann e Mac Mahon, in quantochè le modificazioni osservate sarebbero conseguenza dell'allacciatura, per modificazioni indotte anzitutto sopra l'endotelio vasale, considerato come barriera emato-tissulare.

La constatazione di un tessuto con le caratteristiche della S. C. delle pareti vasali, in tessuti di neoformazione a carattere proliferativo-evolutivo, dimostra che sperimentalmente si possono indurre nelle pareti vasali, modificazioni mecano-morfotiche con risultato di tessuto neoformato ed organizzato, che, in determinate fasi della sua evoluzione, ripeterebbe alcuni attributi specifici dei tessuti delle pareti vasali.

E dimostra pure — con modalità più di ogni altra probativa — che alla cosiddetta S. C. delle pareti vasali, compete veramente il significato di tessuto vivente, e non di materiale non strutturato di impregnazione di altri tessuti.

RESUMÉ

L'Auteur s'est proposé d'étudier les modifications de la substance chromotrope (S. C.) des artères en diverses conditions anatomo-pathologiques, physio-pathologiques ou expérimentalement provoquées. Tandis que leur étude sera l'objet d'autres communications, il croit nécessaire avant tout d'exposer et de discuter la doctrine relative à l'origine et à la signification de la S. C.

De l'examen analytique et critique de la doctrine, il conclut que la S. C. représente un constituant normal de l'architecture des parois des vaisseaux, variable en quantité en rapport à des conditions multiples.

Après avoir envisagé son autonomie dans la capacité d'accroissement et l'augmentation progressive avec l'âge en dépendance d'« états évolutifs » du vaisseau, il rappelle comment peuvent avoir importance dans sa distribution le type des artères, les conditions de fonctionnement, et les caractéristiques de constitution: de l'individu et de l'espèce.

Il estime justifié de considérer la S. C. des parois vasculaires comme un « véritable tissu chromotrope » — tel qu'un tissu indifférent dans le sens de Hueck-doué de la capacité de reconstruction de parties détruites, autonome (avec des attributs précis en rap-

port avec la nutrition, et avec les tâches aux quelles il doit répondre: la résistance à la distensibilité et la résistance à la pression), modifiable en des contingences déterminées, pathologiques ou expérimentales.

Il estime en outre que l'on doit distinguer les processus physiopathologiques de la S. C. des alterations qui se présentent comme des zones métachromatiques en correspondance de matériaux mucoïdes amorphes dans des tissus nécrobiotiques. La « vitalité » du tissu chromotrope se déduit principalement de sa capacité de s'accroître avec l'âge et dans quelques processus qui intéressent les vaisseaux comme, par exemple, dans l'artériosclérose. Il s'ensuit que, en opposition avec une morphologie et une physiologie normales, se dessinent également une pathologie et une anatomie pathologique du « tissu interstitiel chromotrope ».

* * *

Dans la seconde partie l'A. relate les résultats originaux obtenus en suivant, dans le chien, à distance variable de temps après la ligature d'artères de type élastique ou musculaire, les effets en rapport à la distribution de la S. C., qui se résument:

1) dans la constatation de signes d'hyperplasie de la S. C. et de destructions limitées de l'élément musculaire;

2) dans la démonstration d'une « phase chromotrope » du tissu de néoformation aussi bien dans les épaississements de l'endartère (à type régénératif de Jores), de la soi-disant endoartérite oblitérante expérimentale, que dans le tissu de substitution du thrombe.

L'A. met en rapport les faits d'hyperplasie de la S. C., et d'histolyse dans le tissu musculaire du vaisseau qui a été lié, avec la théorie de la « dysorie » élaborée par Schürmann et Mac Mahon, en tant que les modifications observées seraient conséquence de la ligature, pour modifications produites avant tout sur l'endothélium du vaisseau, considéré comme barrière entre le sang et le tissu.

La constatation d'un tissu, avec les caractéristiques de la S. C. des parois vasculaires, en des tissus de néoformation à caractère prolifératif-évolutif, démontre que l'on peut produire expérimentalement dans les parois des vaisseaux des modifications mécanomorphotiques, avec le résultat d'un tissu néoformé et organisé qui, en des phases déterminées de son évolution, répèterait quelques attributs spécifiques des tissus des parois vasculaires.

Les résultats obtenus par l'A. démontrent aussi — avec des modalités peut-être plus que toute autre probative — que à la soi-disant S. C. des parois vasculaires, revient vraiment la signification de tissu vivant et non de matériel sans structure, d'imprégnation d'autres tissus.

SUMMARY

The author has proposed to study the comportment of the chromotropic substance (C. S.) of the arteries in different anatomo-pathological, physio-pathological or experimentally produced conditions. While their study will be the object of other communications, the author believes necessary first to explain and discuss the doctrines relative to the origin and significance of the C. S.

From the analytical and critical study of the doctrines he concludes that the C. S. represents a normal constituent of the architecture of the arterial wall, quantitatively variable in relation to many conditions.

Being prospected its autonomy in the capacity to grow and progressively increase with the age and in dependance with the « evolutive phases » of the vessel, he recalls how the type of artery, functional conditions and constitutional characteristics of individual and species may obtain importance in the distribution of the C. S.

He believes himself justified in considering the C. S. of the wall of the vessels as a true chromotropic tissue — a tissue indifferent in the sens of Hueck — with a lively aptitude to repair the destroyed tissue, autonomous (with precise attributes of function in relation to the nutrition and to mechanical requisitis to which it must correspond: resistance to distention and resistance to pressure), modifiable in determinate pathological or experimental contingencies.

He furthermore maintains that one has to distinguish the physio-pathological processes of the C. S. from the alterations which present themselves as metachromatic areas in correspondance with amorphous mucoid material in necrobiotic tissues. The « vitality » of the chromotropic tissue is deduced principally from the capacity to grow with the age and with some processes, that interest the vessels, as for instance, in arteriosclerosis. It follows that in comparison with normal morphology and physiology, also a pathology, and an anatomical pathology of the « interstitial chromotropic tissue », becomes delineated.

* * *

The second part deals with the original results of the A., obtained by following in the dog, at varying intervals of time from the ligature of arteries of the elastic or muscular type, the effects in regards to the distribution of the C. S., that are so summarized:

1) in the constataction of signs of hyperplasia of the C. S. and of limited destructions of the muscular element;

2) in the demonstration of a « chromotropic phase » of the neo-formed tissue as in the intimal thickening (of the regenerative type of Jores) of the so called « experimental endoarteritis obliterans », as in the substitution-tissue of the thrombus.

The author puts into relation the facts of hyperplasia of the C. S. and histolysis in the muscular tissue of the occluded vessel, with the doctrines of « disoria » elaborated by Schürmann and Mac Mahon, because the autor thinks that the modifications observed should be a consequence of the ligature for modifications induced especially upon the endothelium of the vessel, when it is considered as a hemotissular barrier.

The constataction of a tissue with the characteristics of the C. S. of the wall of the vessel, in neo-formed tissues of the evolutive-proliferative type, demonstrates that we can experimentally produce in the wall of the vessels mechanico-morphotical modifications obtaining as a result neo-formed and organized tissue, which, in determinate phases of its evolution, would repeat some specific attributes of the tissues of the wall of the vessels.

He also demonstrates — in a way may be more efficacious than every other — that the so called « chromotropic substance » of the wall of the vessels, really fulfills the significance of a living tissue, and not of an amorphous material of other tissues.

ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser setzte sich zum Ziel, das Verhalten der chromotropen Substanz (C. S.) unter verschiedenen pathologisch-anatomischen, physiologischen und experimentell erzeugten Bedingungen zu untersuchen. Während diese Untersuchungen den Gegenstand weiterer Veröffentlichungen bilden werden, glaubt Verf. vor allem, zunächst die Lehre von der Entstehung und der Bedeutung der C. S. auseinandersetzen und erörtern zu müssen.

Aus der analytischen und kritischen Untersuchung dieser Lehre geht hervor, dass die C. S. einen normalen Bestandteil der Gefässwandarchitektur darstellt und quantitativ unter den verschiedensten Bedingungen veränderlich ist.

Nach Erweisung ihrer Selbstständigkeit auf Grund ihrer Wachstumsfähigkeit und

der fortschreitenden Vermehrung mit dem Alter in Abhängigkeit von den « Gefäß-Entwicklungsstadien », hebt Verf. die Bedeutung hervor, welche die Art der Arterien, die Funktionsbedingungen und die individuellen und artbedingten Konstitutionseigenschaften für die Verteilung der C. S. nesitzen.

Verf. glaubt berechtigt zu sein, die C. S. der Gefäßwände als « echtes chronotropes Gewebe » anzusehen (als indifferentes Gewebe im Sinne Hueck's) mit lebhafter Regenerationsfähigkeit der zerstörten Teile; es ist autonom (ausgestattet mit bestimmten Ernährungs — und mechanischen Funktionen, denen es gerecht werden muss, so dem Widerstand gegen Dehnbarkeit und Druck) und veränderlich unter bestimmten pathologischen und experimentellen Bedingungen. Verf. hält es für notwendig, die physiopathologischen Vorgänge der C. S. von Veränderungen zu unterscheiden, die sich als metachromatische Gebiete entsprechend den amorph-schleimartigen Massen in nekrobiotischen Geweben finden. Auf die « Vitalität » des chronotropen Gewebes kann man hauptsächlich schliessen aus der Wachstumsfähigkeit mit zunehmendem Alter und in einigen Prozessen, welche die Gefässe betreffen, z. B. der Arteriosklerose. Daraus folgt, dass gegenüber einer normalen Morphologie und Physiologie, auch eine Pathologie und eine pathologische Anatomie des chromotropen Zwischengewebes zu unterscheiden ist.

Im zweiten Teil handelt es sich um persönlich beobachtete Ergebnisse von Tier-Experimenten an Hunden, bei denen nach verschiedenen Zeitintervallen nach Unterbindung von elastischen und muskulösen Arterien, die Wirkungen auf die Verteilung der C. S. beobachtet wurden. Diese Ergebnisse kann man folgendermassen zusammenfassen:

1) Feststellung von Zeichen von Hyperplasie der C. S. und von beschränkten Zerstörungen des Muskelements;

2) Nachweis einer « chromotropen Phase » des Neubildungsgewebes sowohl in den Verdickungserscheinungen der Intima (regenerativer Art, nach Jores) der sogenannten experimentellen Endoarteritis obliterans, als auch im Ersatzgewebe des Thrombus. Verf. bringt die Tatsachen der Hyperplasie und der Histolyse im Muskelgewebe des verschlossenen Gefässes in Verbindung mit der von Schümrrann und Mac Mahon beschriebenen Dysorielehre, insofern als die beobachteten Befunde Folge der Unterbindung seien, die sich vor allem auf das Gefässendothel auswirken, das als Blut-Gewebschranke angesehen wird.

Der Nachweis eines Gewebes mit den charakteristischen Eigenschaften der C. S. der Gefäßwände, in Neubildungsgeweben von proliferativem-evolutivem Charakter zeigt, dass man in denselben experimentell mechanische-strukturelle Veränderungen hervorrufen kann, die neugebildetes und organisiertes Gewebe ergeben, das in bestimmten Phasen seiner Entwicklung dieselben spezifischen Eigenschaften besitzt wie die Gewebe der Gefäßwände. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit beweist der Verf., dass der sog. C. S. der Gefäßwände wirklich die Bedeutung eines lebenden Gewebes zuzuschreiben ist und es nicht als strukturloses Füllmaterial anderer Gewebe angesehen werden darf.

BIBLIOGRAFIA

- ACCOYER - Sur le mécanisme des adaptations fonctionelles de structure dans les artères. *Thèse de Lyon*, 1923.
 ANITSCHOW - Ueber die Rückbildungsvorgänge bei der exper. Atherosklerose. *Deut. path. Ges.* 23, 1928.
 APOLLONIO - Mikroskopische Untersuchungen über die Organisation der Unterbindungsthrombus in den Arterien. *Beitr. pathol. Anat.* 3, 1888.
 ARESU - L'arteriosclerosi. Milano, Cordani, 1927.
 ARNOLD J. - Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung der Blutcapillaren. *Virch. Arch.*, 53-54, 1871.
 — — Ueber die Neubildung von glatten Muskelfasern in pleuritischen Schwarten. *Virch. Arch.*, 39, 1867.

- ASCHOFF L. - (Sull'arteriosclerosi). *Med. Klinik. Beiheft* I, 1908, und *Beih.*, 1, 1930.
 — — Einige Bemerkungen zur Pathologie der Kittsubstanzen. *Arch. per le Sc. Med.* (Scritti in onore di B. Morpurgo), 50, 1927.
 — — Vorträge über Pathologie, Jena, Fischer, 1925.
 BARCAROLI I. - Ricerche sperimentali sulle modificazioni delle arterie a tipo muscolare in seguito a legatura. *Policlinico, Sez. Chir.*, 1931.
 BATTAGLIA F. - Sullo sviluppo dell'elastica interna e delle membrane elastiche intimali delle arterie a tipo muscolare. *Arch. it. anat. e istol. patol.*, 1, 1930.
 VON BAUMGARTEN - Ueber die Bindegewebsbildende Fähigkeit der Blutgefäßendothels. *Deut. path. Ges.*, 6, 1903.
 — — Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase u.s.w., München, 1925.
 BEITZKE: Zur Entstehung der Atherosklerose. *Virch. Arch.*, 267, 1925.
 — — Die Entstehung der Atherosklerose bei Jugendliche. *Virch. Arch.*, 275, 1929.
 BENDA - Handb. path. Anat. (Henke u. Lubarsch), 2, 1924.
 BENEKE R. - Die Ursache der Thrombusorganisation. *Beitr. pathol. Anat.*, 7, 1890.
 — — Thrombose und Embolie. *Handb. allgem. Path.* (Krehl u. Marchand), 2, II, 1913.
 — — Ein eigentümlicher Fall schwieliger Aortitis. *Virch. Arch.*, 254, 1925.
 — — Ueber Herzbildung und Herzmissbildung als Funktion primärer Blutstromformen. *Beitr. pathol. Anat.*, 67, 1920.
 — — Der Wasserstoss als Gewebeformende Kraft im Organismus. *Beitr. pathol. Anat.*, 79, 1927.
 — — W. Roux und die heutige Lehre von den Krankheiten des Gefäßsystems. *Jahresber. 27 Vers. ärztl. Landesvereins Braunschweig*, 1924.
 — — Grundlagen der Atherosklerose. *Beitr. pathol. Anat.*, 87, 1931.
 BENNINGHOFF A. - Ueber die Formenreihe der glatten Muskulatur. *Z. Zellforsch.*, 4, 1926.
 — — Ueber die Beziehungen zwischen elastischen Gerüst und glatter Muskulatur in der Arterienwand und ihre funktionelle Bedeutung. *Z. Zellforsch.*, 6, 1927, e *Munch. med. Woch.*, 1927.
 BIJÖRLING E. - Ueber mukoides Bindegewebe. *Virch. Arch.*, 205, 1911.
 BINDER - Zur Frage der Endocardtumoren. *Beitr. pathol. Anat.*, 77, 1927.
 BINET et VERNE - Evolution histo-physiologique de la veine à la suite de son oblitération expérimentale. *Presse méd.*, Nr. 46, 1925.
 BORCHARDT H. - Endarterielle Gefäßneubildung. *Virch. Arch.*, 259, 1925.
 BORST - Chronische Entzündung und pathol. Organisation. *Erg. Path.*, 4, 1897.
 — — Ueber Entzündung und Reizung. *Beitr. pathol. Anat.*, 63, 1916.
 — — Capitolo sulla: Organizzazione patologica, nel Trattato di ASCHOFF.
 BORST und ENDERLEN : Ueber Transplantation von Gefäßen u. von ganzen Organen. *Deut. Zeitschr. f. Chirurg.*, 1909.
 BÖSHAGEN - Ueber die verschiedenen Formen der Rückbildungsprodukte der Eierstocksfollikel und ihre Beziehungen zu Gefäßveränderungen des Ovariums. *Zschr. f. Geburt.*, 53, 1907.
 BURCI - Ricerche sperimentali sul processo di riparazione delle ferite longitudinali delle arterie. *Atti Soc. Tosc. Sc. Natur.*, 9, 1890.
 — — Del processo di riparazione delle ferite arteriose trattate colla sutura. *Ib.*, 10, 1891.
 CASTELFRANCHI - Ricerca della sostanza mucoide in valvole cardiache. *Pathologica*, n. 479, 1931.
 CASTELLANETA - La « mesonecrosi » dell'aorta e sua importanza nella patogenesi della rottura spontanea del vaso. *Giorn. di med. milit.*, 1932, f. 4
 CATTANEO L. - Sulla formazione di tessuto mieloide nell'arteria carotide del coniglio doppiamente legata. *Pathologica*, Nr. 477, 1931.
 CELLINA - Sul comportamento della sostanza mucoide nell'aorta negli stati infettivi acuti e cronici. *Cuore e circol.*, 15, 1931.
 — — Sulle rotture « cosiddette spontanee » dell'aorta ed in particolare su di una rara alterazione della tunica media del vaso. *Arch. ital. anat. e istol. patol.*, 2, 1931.
 — — « Medioneerosis aortae disseminata ». *Virch. Arch.*, 280, 1931.
 CESARIS-DEMEL A. - Sulla neoformazione di tessuto elastico nella tonaca media dell'aorta. *Lo Sperimentale*, 55, 1900.
 — — Di una rara forma di lesione arteriosa. *Arch. per le Sc. Med.*, 26, 1902.
 — — Rilievi di istologia comparata sulla struttura dei grossi vasi, con particolare riguardo al tratto iniziale dell'aorta e dell'arteria polmonare nell'uomo. *Proc. Verb. Soc. Tosc. Sc. Naturali*, 37, 1928.
 CILOTTI - Sulla sostanza mucoide delle valvole cardiache con speciale riguardo ai suoi rapporti col tessuto elastico. *Pathologica*, Nr. 494, 1932.
 COMEL-BERNARDO, M. C. - Sul comportamento della sostanza cromotropa nella sifilide arteriosa e in altre alterazioni vascolari. *Cuore e circolaz.*, 12, 1928.

- COMEL e COMEL-BERNARDO - Ricerche sulla cromotropia della parete vasale a varia concentrazione degli idrogenioni. *Arch. per le Sc. Med.*, 52, 1928.
- COSTA A. - Ricerche sulla sostanza cromotropa nelle arterie nell'embrione e nel feto umano, in riferimento alla ipoplasia elastica e al significato della sostanza cromotropa. *Pathologica*, n. 468 1930.
- — La minuta struttura e le trasformazioni involutive del dotto arterioso di Botallo nell'uomo. *Cuore e Circolaz.* 14, 1930.
- — Sulla frequenza, distribuzione e genesi dell'arteriosclerosi nel tronco dell'arteria polmonare. *Clinica Medica*, 1927, n. 4.
- — (Altro lavoro, in collaborazione con il Prof. B. DE VECCHI: v. ivi).
- D'AMATO L. - Neue Untersuchungen über die experimentelle Pathologie der Blutgefäße. *Virch. Anat.*, 192, 1908.
- D'ANNA - Sulla contusione dei vasi sanguigni. *Il Policlinico*, n. 2, 1897.
- D'ANTONA S. - Contributo allo studio della parete arteriosa in condizioni normali e patologiche. Memoria I.: L'intima aortica normale. *Arch. per le Sc. Med.*, 37, n. 8, 1913. — Memoria II: Gli ispessimenti aterosclerotici e sifilitici dell'intima aortica. *Ib.*, n. 9. — Memoria III: Le alterazioni aterosclerotiche della media aortica. *Ib.* n. 20.
- — Sulle rotture traumatiche dell'aorta. *Arch. per le Sc. Med.*, 35, 1911.
- — Ueber die Entstehung der Bindegewebsfasern bei den Atherosklerotischen Aortaverdickungen. Beiträge zur normalen Entwicklung des Bindegewebes. *Zschr. f. wiss. Zool.*, 109, 1914.
- DE VECCHI B. - Ricerche sperimentali sulla endocardite da tossine batteriche. *Arch. di anat. patol.*, Palermo, 1905.
- — Nuove ricerche sull'endocardite sperimentale. *Bollettino delle Sc. Med.*, Bologna, 1908.
- — Contributo sperim. alla conoscenza della miocardite reumatica. *Pathologica*, 47, 1910; e *Archives de méd. exper. et d'anat. patol.*, t. 24, 1912.
- — La base anatomo-patologica, e i concetti eziopatogenetici del reumatismo infettivo. *Rassegna Clinico-Scientifica (dell'I.B.I.)*, 3, 4, 1932.
- — (Sulla medionecrosi aortica, la periarterite nodosa, la tromboangioite obliterante e su altri moderni problemi e quesiti relativi alla patologia dei vasi, cfr. un recentissimo studio critico dell'A., in *Rassegna Clin. Scient.*, n. 1, 2, 1934).
- — Sulla essenza e sul determinismo genetico del processo endocarditico. *Arch. pat. e clin. med.*, 4, 1925.
- — L'importanza degli istiociti valvolari nello svolgimento dei processi endocarditici sperimentali. *Lo sperimentale*, 87, 1932.
- DE VECCHI B. e COSTA A. - Osservazioni sulla colorazione vitale della parete dei vasi sanguigni. *Pathologica*, n. 485, 1932.
- DIETRICH A. - Die Entwicklung der Lehre der Thrombose seit Virchow. *Virch. Arch.* 235, 1921.
- — Experimente über Thrombenbildung. *Deut. Path. Ges.*, 15, 1912.
- — Der erste Beginn der Thrombenbildung. *Ib.* 18, 1921.
- — Thrombopathie mit parietaler Herzthrombose. *Virch. Arch.*, 254, 1921.
- — Versuche über Herzklappenentzündung. *Zschr. exper. Med.*, 50, 1926.
- — Endothelreaktion und Thrombose. *Münch. Med. Woch.*, 1929; n. 7.
- DIETRICH A. u. SCHROEDER - Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virch. Arch.*, 274, 1930.
- DIETRICH KURT - Verhalten der Wand und Wandbestandteile der Arterien bei experimenteller Aenderung ihrer Lichtung. *Deut. Path. Ges.*, 25, 1930.
- DOLJANSKI W. ROULET - Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille. *Virch. Arch.*, 291, 1933.
- DUPLAY et LAMY - Cicatrisation des artères à la suite de la ligature dans la continuité, etc. *Arch. Gén. de Méd.*, 1897.
- DUERCK H. - Die sogenannte «Thrombangitis obliterans» in Rahmen der infektiös-toxischen Gefässentzündungen. *Deut. path. Ges.*, 25, 1930.
- D'URSO - Le fibre elastiche nel tessuto di cicatrice. *Boll. R. Accad. Med. di Roma*, 26, 1899-1900.
- FABRIS ALDO - Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Aneurysmen. *Virch. Arch.*, 165, 1901.
- — Sulla occlusione e trombosi delle vene epatiche. *Lavori Ist. an. pat.*, Torino, 1904.
- FABRIS ANGIOLO - Fibro-angio-myxomatöse Neubildung des menschlichen Herzens. *Virch. Arch.*, 241, 1923. (In questo lavoro, di un allievo del Prof. Cagnetto, è citata la moderna bibliografia italiana e straniera, sull'argomento, e sono trattate anche le questioni relative ai così detti polipi del cuore).
- FABRIS ANGIOLO e F. VITALI - Sulla periarterite nodosa. (Studio anatomo-patologico e clinico). *Arch. di pat. e clin. med.*, 12, 1932.
- FERRATA A. - Le emopatie. (Trattato), 1933.

- FICHERA G. - Sul circolo collaterale: contributo alla fisiopatologia del sistema circolatorio. *Lo Sperimentale*, 59, 1905.
- FLORIAN J. - (cit. da STUDNIČKA). Disposition des particules dans le muscle lisse de vaisseaux du cordon ombélical. *Pubb. Fac. Méd.*, Brno, 1, 1923 n. 9.
- FOÀ P. - Sulla cosiddetta organizzazione del trombo. *Arch. per le Sc. Med.*, 3, 1879.
- FORGUE et BOTHEZART - Contribution expérimentale à la chirurgie des artères. *Arch. de méd. exp.*, 6, 1894.
- FRUGONI C. - La splenomegalia tromboflebitica primitiva. *Arch. pat. e clin. med.*, 1924.
- VON GAZA - Zur Aktivierung des Mesenchyms. *Klin. Woch.*, 1925, n. 16.
- GUCCIONE F. - Contributo allo studio della periarterite nodosa. *Bullet. R. Accad. di Roma*, 51, 1924-25.
- HACKEL W. - Ein Fall von vaskularisierten Thrombus des linken Vorhofs. *Zbl. Path.*, 54, 1933.
- HANDMANN u. HOFFMANN - Traumatische Thrombose der Vena cava inferior. *Deut. med. Woch.*, n. 20, 1916.
- HANSEN - Untersuchungen über die Gruppe der Binde-substanzen. I. Hyalinknorpel. *Anat. Hefte* 27, 1905.
- HANSER - Zur Frage der Thrombose. *Virch. Arch.*, 213, 1913.
- — Thrombose und Embolie. *Erg. Path. (Lubarsch-Ostertag)*, 19, 1921.
- HEIMBERGER - Contractile Funktion und anatomischer Bau der menschlichen Capillaren. *Z. Zellforsch.*, 4, 1927.
- HERZOG G. - Ueber die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. *Klin. Woch.*, n. 15 e 16, 1923.
- — Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung vom Fremdkörpern. *Beitr. pathol. Anat.*, 61, 1910.
- HESSE M. - Ueber die pathologischen Veränderungen der Arterien der oberen Extremität. *Virch. Arch.*, 261, 1926.
- HEUBNER - Dieluetische Erkrankung der Gehirnarterien. Leipzig, 1874. (*Arterioma dell'arteria*).
- HUECK W. - Ueber das Mesenchym. I. Teil: Die Bedeutung seiner Entwicklung und seines Baues für die Pathologie. *Beitr. pathol. Anat.*, 66, 1920.
- — Idem. II. Teil: Zirkulationsstörung, Degeneration, Hypertrophie und Hyperplasie des Mesenchyms am Beispiel der chronischen Milzvergrößerung. *Ib.* 83, 1929.
- — Anatomische zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Woch.*, 1920, n. 19, 20, 21.
- HUSTEN - Ueber Tumoren und Pseudotumoren des Endocards. *Beitr. pathol. Anat.*, 71, 1923.
- JACOBSTAHL - Zur Histologie der Arteriennaht. *Brunn's Beitr.*, 27, 1900.
- JAEGER E. - Zur pathologischen Anatomie der « Thrombangitis obliterans » bei juveniler Extremitätengangrän. *Virch. Arch.*, 284, 1932.
- — Zur histologischen Ausheilung der Periarteriitis nodosa und deren Beziehung zur juvenilen Atherosklerose. *Virch. Arch.*, 288, 1933.
- JASSINOWSKY - Die Arteriennaht. *Langenbeck's Arch.*, 42, 1891.
- JASSWOIN - (Studi sulle sostanze fondamentali). *Zschr. mikr. anat. Forsch.*, 34, H. 4, 1933.
- JORES - Arterien. *Handb (Henke u. Lubarsch)*, 2, 1924.
- — Ueber Erkrankungen der Arterien der Struma. *Beitr. pathol. Anat.*, 21, 1897.
- — Ueber die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei Endarteritis. *Beitr. pathol. Anat.*, 24, 1898.
- — Zur Kenntnis der Regeneration und Neubildung elastischer Gewebes. *Beitr. pathol. Anat.*, 27, 1900.
- KLEMENSIEWICZ - Die erste Anlage der Thrombus. *Beitr. pathol. Anat.*, 63, 1916.
- LAGUESSE - La structure lamelleuse et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier. *Arch. de Biol.*, 31, 1921.
- LAMPIASI - Ricerche sulla organizzazione del trombo bianco. *Soc. Ital. di Chirurgia*, 1892.
- LANG F. - Studien zur Pathologie der Arterien, insbesondere zur Lehre von der Arteriosklerose. *Virch. Arch.*, 248, 1924.
- LÉRICHE et POLICARD - Adaptations fonctionnelles des artères liées à l'étendue nouvelle de leur territoire et conséquences thérapeutiques de cette notion. *Soc. de Chir. de Paris*, 1920; e *Lyon. Chir.*, 1920 et 1925.
- LETTERER - Ueber epitheliale und mesodermale Schleimbildung in ihrer Beziehung zur schleimigen Metamorphose und schleimigen Degeneration. Leipzig, S. Hirzel, 1932.
- LEVI G. - Forma e funzione. (A proposito della funzione del tessuto reticolare). *Arch. di antropol. crimin.*, 1920.
- — Trattato di Istologia. U.T.E.T.
- — L'individualità delle cellule persiste nei sincizi? *Monit. zool. ital.*, 29, 1918.
- — Esiste una continuità protoplasmatica tra individualità cellulari distinte nelle colture in vitro? *Atti Acc. Naz. Lincei.*, 32, 1923.

- LUBARSCH - *Allgemeine Pathologie*, 1905.
 — — Thrombose und Embolie. *Jahreskurse f. ärztl. Fortbild.*, 1916.
 — — Arteriosklerose bei Jugendl. *Deut. Path. Ges.*, Kriegs Tag. 1916.
 LUNA - Studio sul tessuto reticolare. *Ricerche di morfologia*, 1, f. 3, 1920.
 MALKOFF - Ueber die Bedeutung der traumatischen Verletzungen von Arterien (Quetschung, Dehnung) für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. *Beitr. pathol. Anat.*, 25, 1899.
 MALYSCHEW - Ueber die Reaktion des Endothels der Arteria Carotis des Kaninchen bei doppelter Unterbindung. *Virch. Arch.*, 272, 1929.
 MARCHAND - (Handb. von Krehl-Marchand, 4, I, 1924).
 — — Der Prozess der Wundheilung, u.s.w. *Deut. Chir., Lief.* 16, 1901.
 MARCHIAFAVA - Sopra l'arteriosclerosi. *Congresso Soc. Ital. di Patologia*, Palermo, 1908.
 — — Angioite oblitterante. *Atti Acc. dei Lincei*, 1876.
 MASLOFF - Zur Frage über Entwicklung der grossen Gefässe. *Arch. f. mikr. Anat.*, 84, Abt., I, 1914.
 MAXIMOW - (Handb. mikr. Anat. von: von Möllendorff, 2, I, 1927).
 — — Ueber Entwicklungsfähigkeiten der Blutleucocyten und des Blutgefässendothels bei Entzündungen in Gewebskulturen. *Klin. Woch.*, 4, 1925.
 — — Ueber das Mesothel und die Zellen der serösen Exudate. *Arch. exper. Zellforsch.*, 4, 1927.
 MAYER S. - Die Muskularisierung der capillaren Blutgefässe. *Anat. Anz.*, 16, 1899.
 MERKEL - Beteiligung der Gefässwand an der Organisation des Thrombus. *Habilitationsschrift*, Erlangen, 1903.
 MINERVINI - Ueber Neubildung von Blutgefässen. *Virch. Arch.*, 204, 1912.
 VON MÖLLENDORFF - Die örtliche Zellbildung in Gefässwänden und in Bindegewebe. *Münch. med. Woch.*, n. 4, 1927.
 — — Das Fibrocytennetz im lockeren Bindegewebe, seine Wandlungsfähigkeit und Antheilnahme am Stoffwechsel. *Z. Zellforsch.*, 3, 1926.
 MOMIGLIANO-LEVI G. - Istogenesi delle fibre collagene e reticolari nelle colture « in vitro ». *Bollett. Soc. Ital. Biol. Sperimentale*, 5, 1930.
 MOREL I. - Sur la persistance dans l'oedeme de l'architecture lamelleuse du tissu conjonctif. *Thèse de Lille* (G. Sautai), 1924.
 MORIANI - Trauma e rottura dell'aorta. Siena, 1923.
 MORPURGO - L'impianto di tessuti morti e le sue pratiche applicazioni. *Rassegna Clin. Scient. dell'Istituto Biochimico Italiano*, 15 settembre 1932.
 MUELLER L. - Zur Frage der sogenannten Altersfibrose. *Beitr. pathol. Anat.*, 82, 1929.
 MUSCATELLO - Sulla organizzazione del trombo. *Memorie R. Ist. Lombardo di Scienze e Lett.*, 1903.
 — — Suture delle arterie. *Soc. Ital. Chir. (Atti)*, 1891.
 NAGEOTTE J. - Essai de reproduction « in vitro » de la trame collagène et hypothèses relatives à la construction de cette trame « in vivo ». *Annales d'anat. pathol.*, 8, 1931. (Ivi cit. la bibliogr. precedente dell'A.).
 NIEBERLE - Ueber die Atherosklerose beim Papagei. *Deut. Path. Ges.*, 25, 1930.
 NORDMEYER, N. - Ueber die Regeln welche die Ablagerungen der Infiltrate in dem einzelnen arteriellen Gefässprovinzen bei der Atherosklerose beherrschen. *Beitr. pathol. Anat.*, 86, 1931.
 OLIVO - Differenziazione di fibre collagene nelle colture « in vitro » in mezzo liquido. *Bollett. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 8, 1933.
 OPPENHEIMER - Ueber den histologischen Bau der Arterien in der wachsenden und alternden Niere. *Frkf. Zschr. f. Path.*, 21, 1918.
 PALLASKE - Ueber die Atherosklerose b. Papagei. *Frkf. Zschr. f. Path.*, 40, 1930.
 PEKELHARING - Ueber Endothelwucherungen in Arterien. *Beitr. pathol. Anat.*, 8, 1890.
 PENTMANN - Der Verlauf postmortal auftretender Veränderungen der Struktur und Contractilität der Arterien. *Virch. Arch.*, 259, 1926.
 PEPERE A. - L'edema cuspidale. A proposito di soffi funzionali ed anorganici e come causa di vizio organico-funzionale mitralico. *Pathologica*, n. 146, 1914.
 RANKE O. - (Sulle differenziazioni mesenchimali, ecc.) *Sitzber. Heidelberg. Akad. Wiss.*, Abt. B. 4, 1913 e 5, 1914.
 RAVENNA E. - Osservazioni anatomiche e critiche sull'aortite sifilitica. *Rivista veneta di scienze mediche*, 1905.
 RAZZABONI - Processo di guarigione delle lesioni traumatiche delle arterie. Bologna, Zanichelli, 1910.
 RENAUT et DUBREUIL - Origine conjonctive des cellules lisses des artères. *Arch. d'anat. micr.*, 14, 1912-13.
 RITTER - Endothel und Thrombenbildung. Jena, 1927; e *Deut. med. Woch.*, 1928, n. 47.

- ROESSLE R. - Wachstum u. Altern der grossen Arterien und ihre Beziehungen zur Pathologie des Gefässsystems. *Münch. med. Woch.*, 1910, n. 19.
- — Wachstum und Altern. *Erg. Path. (Lubarsch-Ostertag)*, 18, 1917.
- RUZICKA - Ueber Protoplasmahysteresis und eine Methode zur direkten Bestimmung derselben. *Pflüg. Arch.*, 194, 1925 (cit. da MUELLER LEO).
- SALTYKOW - Beginn und Häufigkeit der Atherosklerose. *Deut. path. Ges.*, 21, 1926.
- SCHAFER J. - Lehrbuch der Histologie, 1933.
- — Grundsubstanz, Intercellulärsubstanz und Kittsubstanz. *Anat. Anz.*, 19, 1901.
- SCHILLING - Experimentelle Erzeugung von Intimahyperplasien. *Deut. path. Ges.*, 20, 1925.
- — Histogenese u. Histomechanik der Arterienwand. *Zbl. Path.*, 34, 1924.
- — Ueber Phlebosklerose. *Virch. Arch.*, 262, 1926.
- SCHMIDT M. B. - Ueber die Schlängelung der Arteria temporalis. *Zbl. Path.*, 30, 1919.
- SCHULTZ A. - Ueber die Chromotropie des Gefässbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. *Virch. Arch.*, 239, 1929.
- — Ueber die chromotrope Eigenschaft der Gefässbindegewebes. *Ref. in: Zbl. Path.*, 33, 1923.
- — Pathologie der Blutgefässe. *Erg. Path. (Lubarsch, etc.)*, 22, Abt. I., 1927.
- SCHUERMANN u. MAC MAHON - Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. *Virch. Arch.*, 291, 1933.
- SCHWALBE - Die Morphologie d. Thrombus. *Beitr. pathol. Anat.: Supplem.*, 1905.
- SWARZ - Changes in the uterine vessels during pregnancy. *Americ. Journ. of obstetr. etc.*, 6, 1923.
- SEGRE und KELLNER - Ueber die sogenannte oedematöse Durchtränkung der Arterienwand. *Zbl. Path.*, 32, 1922.
- SIEGMUND - Untersuchungen über Immunität und Entzündung. *Deut. Path. Ges.* 19, 1923.
- — Ueber einige Reaktionen der Gefässwände. *Ib.* 20, 1925.
- — Veränderungen des Herzens und der Gefässwände bei septischen Scharlach. *Ib.* 26, 1931.
- — Ueber das Schicksal eingeschwemmter Retikulo-endothelien in die Lungengefässe. *Zschr. f. Experim. Med.*, 15, e 50, 1926.
- SERIO - *Riforma Medica*, 1932.
- SILBERBERG - Die zellbildende Fähigkeit des Gefässendothels. *Deut. Path. Ges.* 25, 1930 (in extenso in: *Arch. f. exper. Zellforsch.*, 9).
- SOHMA - Ueber die Histologie der Ovarialgefässe. *Arch. f. Gyn.*, 84, 1908.
- SOKOLOFF - Ueber die Bedingungen der Bindegewebsneubildung in der Intima doppelt unterbundenen Arterien. *Beitr. pathol. Anat.*, 14, 1893.
- SOLOWJEW - Ueber die Zwischensubstanz der Blutgefässwand. *Virch. Arch.* 241, 1923.
- — Ueber das Verhalten der Zwischensubstanz der Arterienwand bei Atherosklerose. *Virch. Arch.*, 250, 1924.
- — Experimentelle Untersuchungen über die chromotrope Grundsubstanz der Arterienwand. *Virch. Arch.*, 261, 1926.
- — Experimentelle Untersuchungen über die Heilungsvorgänge in der Arterienwand. *Beitr. pathol. Anat.*, 83, 1929.
- — Ueber Eisenablagerungen in der Aortenwand bei Atherosklerose. *Virch. Arch.*, 256, 1925.
- STAEMMLER - Zur Pathologie der sympathischen Nervensystems, insbesondere über seine Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose. *Beitr. Path. Anat.*, 71, 1923.
- — Ueber fibröse Entartung der Arterienmuskulatur. *Zbl. pathol.*, 34, 1923.
- STANDENATH - Das Bindegewebe, seine Entwicklung, sein Bau, und seine Bedeutung für Physiologie und Pathologie. *Erg. Path. (Lubarsch-Ostertag)*, 1928.
- STEINBERG - Systematische Untersuchungen über die Arteriosklerose der Lungenschlagadern. I. Mitt. Ueber sekundäre Pulmonalarteriensklerose. II. Mitt.: Zur Frage der primären Pulmonalsklerose. *Beitr. pathol. Anat.*, 82, 1929.
- STERNBERG - (Cit. in SEGRE u. KELLNER). *Wien. Klin. Woch.*, n. 24, 1921.
- STUDNIČKA - Die Organisation der lebendigen Masse. *Handb Möllendorff's*, I Bd., I Teil, 1929.
- SUMIKAWA - Ein Beitrag zur Genese der Arteriosklerose. *Beitr. pathol. Anat.*, 34, 1903.
- SZASZ-SCHWARZ - Recherches sur les alterations séniles de vaisseaux sanguins, etc. *Revue de Gynec.*, 7, 1903.
- TADDEI - Le fibre elastiche nei tessuti di cicatrice. Ferrara, 1903.
- TANNENBERG - Bau und Funktion der Blutcapillaren. *Frkf. Zschr. f. Path.*, 34, 1906.
- TARANTINO - Della sostanza mucoide nei vasi in condizioni patologiche. *Pathologica*, n. 461, 1930.

- THOMA R. - Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. *Virch. Arch.*, 93, 95, 104, 105, 106, 112, 113.
- — Ueber Gefäß- und Bindegewebsneubildung in der Arterienwand. *Beitr. pathol. Anat.*, 10.
- — Ueber die Genese und Lokalisation der Arteriosklerose. *Virch. Arch.*, 245, 1923.
- TORHORST - Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterie. *Beitr. pathol. Anat.*, 36, 1904.
- TORRACA - Rappresenta la legatura di un'arteria un fatto irreparabile? *Arch. Ital. di Chirurgia*, 7, 1929.
- VANZETTI F. - L'arteriosclerosi. U. T. E. T. 1928.
- — Anatomia patologica del sistema circolatorio (in: *Trattato di Anatomia Patologica del Foà* Parte speciale U.T.E.T. 1920).
- — Alterazioni locali della circolazione. (Ib. Parte generale U.T.E.T. 1927).
- — Ricerche sperimentali sull'endocardite tossica e sulla trombosi endocardica. *Arch. per le Sc. Med.*, 32, 1908.
- — Ricerche sperimentali sull'arterite e sull'aneurisma sifilitici. *Arch. per le Sc. Med.*, 35, 1911.
- — Ricerche sperimentali sulle alterazioni tubercolari dei vasi sanguigni e sulla produzione degli aneurismi. *Arch. per le Sc. Med.*, 34, 1910.
- VINCELLI - Adattamento funzionale delle arterie ipoplasiche in seguito a legatura dopo resezione della parte trombosata e sutura dei monconi. *Policlinico (Sez. Chir.)* 35, 1928.
- WERMBTER - Ueber den Umbau der Uteringefäße in verschiedenen Monaten der Schwangerschaft erst- und mehrgebärender Frauen. *Virch. Arch.*, 257, 1924.
- WERTHEMANN A. - Ueber den Aufbau der Blutgefäßwand in entzündlichen Neubildungen, insbesondere in Pleuraschwarten. (Histologische Studie zur Frage mesenchymaler Differenzierung). *Virch. Arch.*, 270, 1928.
- WESTPHALEN - Ueber die Intima der Arteria Uterina. *Virch. Arch.* 106, 1886.
- WOLKOFF KAPITOLINE - Ueber die histologische Struktur der Coronararterien des Menschenherzens. *Virch. Arch.*, 241, 1923.
- — Ueber die Altersveränderungen der Arterien bei Tieren. *Virch. Arch.*, 252, 1924.
- — Ueber die Atherosklerose bei Papagei. *Virch. Arch.*, 256, 1925.
- — Ueber die Atherosklerose der Coronararterien des Herzens. *Beitr. pathol. Anat.*, 82, 1929.
- — Ueber experimentelle Coronarsklerose bei Kaninchen. *Beitr. pathol. Anat.*, 85, 1930.
- YAMAGIVA - Ueber die entzündliche Gefäßneubildung. *Virch. Arch.*, 132, 1893.
- ZAHN F. W. - Untersuchung über die Vernarbung von Querrissen der Arterienintima und -Media nach vorheriger Umschnürung. *Virch. Arch.*, 96, 1884.

